

ÉTUDE
sur le
Mécanisme physico-chimique
de la
Réaction du benjoin colloïdal

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le samedi 22 décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BRUCH (Curt)

né le 8 juillet 1910, à Thionville (Moselle)

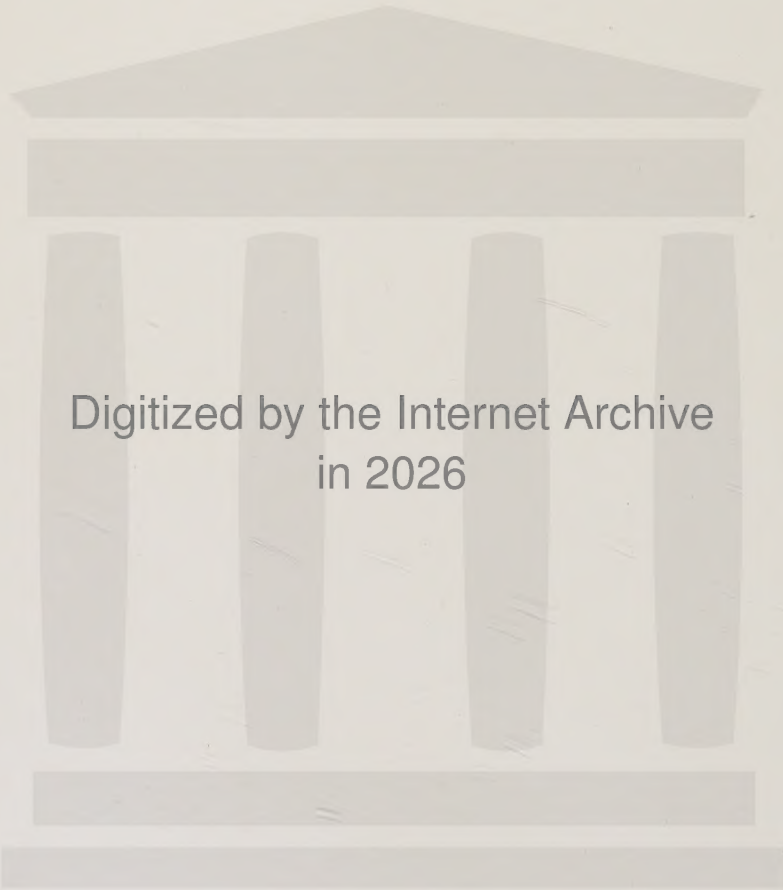
Examineurs de la Thèse :	{	MM. RICHON, Professeur	Président.
		ROBERT, Professeur	Juges.
		SIMONIN, Agrégé.	
		ABEL, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac

1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547412_0038

ÉTUDE
sur le
Mécanisme physico-chimique
de la
Réaction du benjoin colloïdal

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le samedi 22 décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BRUCH (Curt)

né le 8 juillet 1910, à Thionville (Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. RICHON, Professeur	Président.
		ROBERT, Professeur	Juges.
		SIMONIN, Agrégé.	
		ABEL, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac

1934

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$

WEISS, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; BOUIN, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$

ANCEL, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; GARNIER, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; MACÉ, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; P. PARISOT, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$

DUFOUR, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; THIRY, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. HOCHÉ, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique médicale	M. ETIENNE, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique des maladies syphilit. et cutanées..	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Physiologie	M. LAMBERT, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. FRUHINSCHOLZ, O $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Histologie	M. COLLIN, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique médicale	M. RICHON, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Chimie médicale	M. ROBERT, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Thérapeutique	M. PERRIN, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, A $\text{\textcircled{U}}$, $\text{\textcircled{S}}$.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
Professeurs sans chaire.....	M. JOB, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.
	M. WATRIN, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses.....	M. PERRIN, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$, professeur.
Pathologie générale.....	M. P. SIMONIN, I $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Clinique gynécologique.....	M. SIMONIN, I $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Pathologie externe.....	M. A. BINET, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. GUILLEMIN, A $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Propédeutique dermatologique.....	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$, professeur
Médecine opératoire	M. WATRIN, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$. Pr. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$, agr. libre.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$, ag. 1., ch. de c.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$. Pr. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, $\star$, A $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Pathologie interne	M. DROUET, A $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Anatomie et médecine légale.....	M. ABEL, $\star$, A $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. MUTEL, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Education physique (1).....	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Physiologie du travail.....	M. L. MERKLEN, A $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Clinique neurologique (1).....	M. L. MERKLEN, A $\text{\textcircled{U}}$, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1).....	M. MICHON, docteur,
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur,

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MUTEL, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.	MM. DROUET, A $\text{\textcircled{U}}$.	MM. CHALNOT.
VERMELIN, $\star$, A $\text{\textcircled{U}}$	SIMONIN, A $\text{\textcircled{U}}$.	WOLFF.
GUILLEMIN, A $\text{\textcircled{U}}$.	MERKLEN, A $\text{\textcircled{U}}$.	POURSINES.
ABEL, $\star$, A $\text{\textcircled{U}}$.	FLORENTIN.	MELNOTTE, O $\star$.
	BODART.	

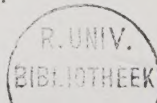
AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; S. REMY, I $\text{\textcircled{U}}$; BUSQUET, I $\text{\textcircled{U}}$;
M. FAIRISSE, I $\text{\textcircled{U}}$; BINET, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; BARTHÉLEMY, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$; LAMY, $\star$, I $\text{\textcircled{U}}$.

M. E. TRIBOLET, I $\text{\textcircled{U}}$, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A mon Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR RICHON

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Nancy
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR ROBERT

Professeur de Chimie biologique et médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SIMONIN

Chargé du Cours de Pathologie générale et expérimentale

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Chargé du Cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous ont fait le grand honneur de
juger cette thèse.*

AVANT-PROPOS

Au moment de mettre la dernière main à cet ouvrage, il nous reste l'agréable devoir de remercier tous ceux qui nous en ont facilité la réalisation.

Tous nos remerciements vont d'abord à M. le Professeur RICHON, qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse. Nous lui sommes reconnaissants d'avoir attiré notre attention sur un sujet encore peu exploré, où il restait encore matière pour un travail original. Nous gardons également le meilleur souvenir de son enseignement clinique, dont nous avons pu bénéficier au cours de nos années d'études.

M. le Docteur Marcel VÉRAIN, chef de laboratoire à la Faculté, a bien voulu nous réserver le meilleur accueil dans son laboratoire particulier, mettant ainsi à notre disposition tout à la fois sa vaste expérience scientifique, et les installations modernes indispensables à nos recherches expérimentales. Qu'il veuille bien recevoir ici, l'expression de notre reconnaissance la plus vive pour l'aide si efficace, que nous avons trouvée auprès de lui.

Nous avons également reçu le meilleur accueil chez tous les collaborateurs de M. le Docteur VÉRAIN. Nous gardons surtout notre reconnaissance à M. Jean FRANQUIN, ingénieur-chimiste I. C. N., Docteur

ès sciences, qui a bien voulu nous mettre au courant de certaines techniques physico-chimiques; nous lui sommes redevables aussi de certaines suggestions intéressantes.

M. le Professeur TRAVERS, Directeur de l'Institut Chimique de Nancy, a bien voulu accepter de revoir cette thèse au point de vue chimique, avant l'impression. Nous lui en exprimons ici toute notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Le problème, qui fut d'abord l'objet de nos recherches, était l'interprétation des formes atypiques de la réaction du benjoin colloïdal; nous entendons par là, non pas toutes les courbes de floculation qui s'écartent de quelque manière de celle donnée par un liquide céphalo-rachidien normal, et qui ont pu pour la plupart être rattachées à des affections neurologiques bien définies, mais uniquement celles qui laissent le clinicien perplexe et hésitant quant à leur interprétation, par exemple: absence de précipitation dans tous les tubes de la réaction, petit déplacement vers la gauche de la zone normale de floculation, élargissement bilatéral de cette zone, etc. En abordant ce sujet, il nous apparut bientôt que l'explication des formes anormales ne pouvait être trouvée que dans le mécanisme même de la réaction. C'est alors que nous avons dû constater à notre grande surprise, combien sommaires étaient les connaissances acquises sur les processus physico-chimiques d'une réaction, qui a pourtant obtenu, au moins en France, l'adhésion de tous les cliniciens et de tous les laboratoires. A part une étude un peu fouillée que WRIGHT et KERMAK firent paraître en 1923 dans « *The bio-chemical journal* », nous n'avons guère trouvé, en langue française, que quelques rares communications à la Société de Biolo-

gie de Paris. Ces publications étaient loin d'épuiser le fond du sujet, car il n'y était pas fait suffisamment état de certains facteurs (pH, point isoélectrique des albumines, etc.), auxquels, par contre, nos recherches personnelles nous amenèrent à attribuer une importance capitale.

C'est pourquoi, nous croyons faire œuvre utile, en présentant aujourd'hui pour la première fois en langue française, une étude d'ensemble sur le mécanisme physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal. Nous avons pu à cet effet nous inspirer dans une certaine mesure des recherches faites à l'étranger sur le mécanisme des autres réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien, quoique — et nous reviendrons ultérieurement sur cette question — les mécanismes des différentes réactions colloïdales soient loin d'être identiques ; surtout la réaction du benjoin colloïdal présente à ce point de vue une individualité toute particulière.

Le plan de notre travail doit être compris de la façon suivante : dans une première partie, nous faisons une étude en quelque sorte analytique de la précipitation du benjoin colloïdal ; après un aperçu sur les propriétés physico-chimiques des liquides utilisés et sur la floculation du benjoin en général, nous examinons le rôle respectif des diverses parties constituant les L. C. R. dans la réaction, les modalités particulières de cette floculation, ainsi que l'influence de toute une série de facteurs : pH, rap-
globuline
port ——— etc. Dans notre deuxième partie, nous
albumine

envisageons au contraire les courbes de floculation symptomatiques des diverses affections nerveuses, pour indiquer à propos de chacune d'elles les mécanismes qui ont plus spécialement contribué à leur production ; on trouvera en particulier ici les interprétations des formes atypiques de la réaction, dont l'étude fut à l'origine de ce travail, Puis, dans notre troisième partie, nous essayons de déduire du mécanisme de la réaction ainsi précisé quelques considérations d'ordre général sur la spécificité de la réaction, ainsi que sur son individualité propre vis-à-vis des autres réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien.

Enfin, pour nous conformer à l'usage, nous avons cherché à condenser sous forme de brèves conclusions les points essentiels de notre conception du mécanisme de la réaction du benjoin colloïdal ; nous avons pourtant conscience que cette forme d'expression par trop lapidaire risque de traduire souvent imparfaitement nos idées sur un sujet aussi complexe que celui-ci.

Notre bibliographie ne renferme que les ouvrages se rapportant plus ou moins directement au mécanisme même de la réaction. Nous avons cru devoir en exclure, comme n'étant pas véritablement du sujet, l'abondante littérature relative à l'interprétation clinique pure des courbes de floculation ; au surplus, le nombre considérable de publications sur ce point ne nous aurait pas permis d'être complet.

Certes nous nous rendons compte qu'en plus des résultats expérimentaux que nous apportons pour étayer nos spéculations théoriques, nous avons posé un certain nombre de problèmes sans les résoudre,

soit que les moyens expérimentaux nécessaires ne fussent pas à notre portée, soit même que l'état actuel de la chimie colloïdale ne permît pas encore de leur donner une solution satisfaisante. Il faut espérer que des recherches ultérieures donneront une réponse à toutes ces questions.

Nos conceptions théoriques elles-mêmes ne nous apparaissent point comme une construction immuable et définitive, à laquelle nous ne voudrions voir apporter de retouches. Nous pensons qu'une hypothèse scientifique est bien moins une conclusion de recherches qu'un instrument de travail. C'est le fil conducteur dans le dédale des idées et des faits, sans lequel les résultats expérimentaux eux-mêmes ne restent qu'une vaine accumulation de chiffres. Aider à l'interprétation des faits, telle est l'unique prétention des idées émises dans ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

TECHNIQUE DE LA RÉACTION

Les bases fondamentales de toutes les réactions colloïdales du L. C. R. se trouvent sans doute dans la découverte de FARADAY, que dans certaines conditions l'addition d'une solution colloïdale stable à une solution colloïdale instable augmente la stabilité de celle-ci, et joue un rôle protecteur vis-à-vis de la floculation par les électrolytes. Mais c'est ZSIGMONDY qui, dans les premières années du xx^e siècle, a longuement étudié cette action protectrice des colloïdes stables sur les colloïdes instables, en l'espèce la solution aqueuse d'or colloïdal. Il arriva à l'exprimer numériquement, en caractérisant chaque colloïde stable par son indice d'or (54). D'autre part, dès ses premières recherches, GRAHAM avait signalé inversement la possibilité de la floculation réciproque d'un colloïde stable et d'un colloïde instable, ou tout au moins d'une diminution de la stabilité déjà toute relative de ce dernier. NEISSER et FRIEDEMANN avaient montré en 1904 que toutes ces

lois s'appliquaient intégralement aux suspensions colloïdales de résines.

LANGE eut le mérite d'utiliser ces notions pour la première fois à l'exploration de ces solutions colloïdales stables, que constituent les liquides organiques. Il proposa en 1912 pour le L. C. R. la réaction de l'or colloïdal. Il faisait donc usage du même colloïde instable, dont s'était déjà servi ZSIGMONDY. Mais l'on se heurta bientôt à des difficultés techniques considérables : malgré les multiples procédés imaginés, il était impossible d'obtenir un hydrosol d'or présentant toujours la même sensibilité envers les électrolytes. Les réactions colloïdales conçues un peu plus tard (r. d'Emmanuel à la gomme-mastic et r. de Kirchberg au bleu de Berlin) n'apportèrent pas la solution de ce problème : par exemple la sensibilité de la suspension colloïdale de gomme-mastic dépend dans une certaine mesure du temps consacré à sa préparation.

C'est pourquoi GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE proposèrent en 1920 la suspension aqueuse de benjoin colloïdal comme colloïde instable de la réaction. Par suite de sa simplicité technique, la réaction connut un succès rapide, au moins en France ; le nombre considérable de publications sur ce sujet en fait foi.

Nous rappellerons ci-dessous la technique de la réaction du benjoin colloïdal, parce qu'elle en conditionne dans une certaine mesure le mécanisme lui-même.

La suspension colloïdale de benjoin se prépare extemporanément à partir d'une solution alcoolique de benjoin, obtenue en dissolvant 1 gramme de résine

récemment pulvérisée dans 10 cm³ d'alcool absolu ; on utilise le liquide qui surnage après 48 heures de décantation, et on en fait tomber goutte à goutte 0 cc. 3 dans 20 cm³ d'eau bidistillée chauffée à 35° en agitant continuellement. On réalise ensuite dans 15 tubes à hémolyse des dilutions croissantes de L. C. R. au moyen d'une solution de NaCl à 0 gr. 10 ‰. Pour cela on introduit d'abord 0,25 cc d'eau salée dans le premier tube ; 0,50 cc dans le second ; 1,50 cc dans le troisième ; puis 1 cm³ dans les douze autres tubes. On ajoute 0,75 cc de L. C. R. dans le premier tube ; 0,50 cc dans le deuxième et le troisième, et on agite pour mélanger. Puis on prélève dans ce troisième tube 1 cm³ qu'on reporte en mélangeant dans le quatrième ; 1 cm³ du quatrième qu'on reporte dans le cinquième et ainsi de suite jusqu'au quinzième ; on prélève enfin dans ce dernier tube 1 cm³ qu'on rejette. Un tube témoin reçoit 1 cm³ d'eau salée. Dans le premier tube la dilution du L.C.R. est alors de 3/4, dans le deuxième de 1/2 ; dans les tubes suivants elle croît suivant une progression géométrique de raison 1/2, pour atteindre finalement la valeur 1/16384 dans le tube de 15. Chacun des tubes reçoit enfin 1 cm³ de suspension colloïdale de benjoin. La floculation se manifeste par un éclaircissement de l'apparence laiteuse du liquide et la formation d'un précipité au fond du tube ; la lecture se fait après 6 à 12 heures de repos à la température du laboratoire. Nos résultats seront toujours exprimés par la méthode de représentation chiffrée (0,1 et 2, suivant l'intensité de la floculation).

Pour nos recherches personnelles, nous nous som-

mes astreints à suivre rigoureusement la technique décrite ci-dessus, afin que nos conceptions théoriques sur le mécanisme de la floculation s'appliquent intégralement à la réaction telle qu'elle est exécutée au laboratoire. En outre, nous avons fait usage des méthodes ou appareils suivants :

Les albumines et globulines du L. C. R. ont été précipitées suivant la méthode de Mestrezat, puis dosées par mesure d'absorption en lumière monochromatique. Les mesures de résistivité des liquides, dont il sera question au chapitre suivant, ont été obtenues au moyen de l'appareil bien connu de Kohlrausch. Toutes nos mesures de pH ont été faites par la méthode électrométrique avec l'électrode tournante de Lecompte du Noüy. Nous discuterons plus loin de l'indication à employer ce procédé dans le cas particulier et de la précision que nous pouvons en attendre ici.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN ET DES SOLUTIONS UTILISÉES

L'étude du mécanisme de la floculation du benjoin ne peut être basée que sur la connaissance précise de certaines constantes physico-chimiques des liquides utilisés; nous les examinons ci-après, en insistant plus particulièrement sur tous les caractères, auxquels nous reconnaitrons par la suite un rôle essentiel dans le mécanisme de la réaction.

I. — La suspension colloïdale de benjoin

Caractères physiques et composition chimique du benjoin. — Le benjoin amygdaloïde de Sumatra, baume solide produit par le *Styrax benzoin* Dryander, se présente sous forme de grosses masses brunâtres, truffées d'autres masses blanchâtres, presque nacrées. Il a une odeur agréable, très caractéristique. Les analyses chimiques de MACHEBŒUF (16), de J. KISS (24), y ont montré, à côté d'une forte proportion de résines, une quantité notable d'acide benzoïque. Il faut remarquer surtout qu'il ne s'agit pas d'un

corps chimiquement bien défini; la résine de benjoin est un mélange de diverses combinaisons chimiques élémentaires et sa composition n'est pas absolument constante. Si donc pratiquement, toutes les suspensions colloïdales de benjoin peuvent encore être considérées comme équivalentes, ces petites variations de composition font néanmoins sentir leurs effets perturbateurs, notamment par leur influence sur la stabilité, le pH, la composition ionique, lorsqu'on examine de plus près le mécanisme de la réaction.

La suspension colloïdale de benjoin s'obtient en versant dans l'eau une solution alcoolique, solution vraie, moléculaire, de la même résine. C'est une méthode particulière de préparation de solutions colloïdales par condensation: passage d'une solution vraie à une solution colloïdale par changement de solvant; ayant préparé la solution vraie d'une substance dans un solvant approprié, si l'on remplace ce solvant par un liquide dans lequel la substance soit totalement insoluble, les molécules se groupent pour former des particules en suspension. Or, la résine de benjoin n'est pas totalement insoluble dans le mélange eau-alcool, qui résulte du mode de préparation même de la suspension. Il pourrait en résulter peut-être un effet nuisible sur la stabilité de la solution colloïdale: d'après Wo. OSTWALD, « plus la solubilité vraie d'un corps est grande, plus la stabilité du colloïde qu'il engendre sera précaire, car il y a un accroissement des gros grains au détriment des particules plus fines, d'où résulte une diminution du degré de dispersion ». Néanmoins, en pratique, la stabilité du benjoin col-

loïdal reste amplement suffisante: les suspensions peuvent être conservées pendant plusieurs jours au laboratoire sans subir d'altération notable; et, à condition d'observer la propreté absolue, qui est de rigueur pour toute manipulation de chimie colloïdale, on ne notera jamais de floculation spontanée dans le tube témoin.

Le benjoin est un colloïde hydrophobe, lyophile ou encore suspensoïde (suivant les terminologies actuellement adoptées). Sa suspension se présente comme un liquide blanc laiteux, apparemment homogène. A l'ultramicroscope, on y aperçoit des particules de grandeur à peu près uniforme, animées d'un vif mouvement brownien. D'après WRIGHT et KERMAK (52), le diamètre moyen de ces particules serait d'environ $0\ \mu\ 3$.

Le signe électrique des particules de benjoin a été recherché par MACHEBŒUF (27) et par WRIGHT et KERMAK: des essais de cataphorèse électrique dans une cellule d'ultramicroscope leur ont montré que ces particules ont une charge négative. MACHEBŒUF a de plus contrôlé ce résultat par une méthode chimique: se basant sur la loi de SCHULZE-HARDY sur la floculation des colloïdes par les électrolytes, il observe que les sels précipitent d'autant plus facilement le benjoin, que leur cation (chargé positivement) possède une valence plus élevée. D'où il conclut que le benjoin a bien une charge négative.

Nous ne pouvons insister ici sur l'origine de cette charge négative, car ce serait ouvrir le vaste chapitre de la constitution des micelles, de la nature même

de l'état colloïdal. Contentons nous de dire que certains, avec WRIGHT et KERMAK, attribuent à ce point de vue un rôle à la présence d'un acide organique (acide benzoïque) à la surface des particules de résine: en effet, d'après J. DUCLAUX (5), de telles particules seraient susceptibles d'abandonner des ions H^+ au liquide intermicellaire et de garder ainsi une charge négative. D'après LOEB, au contraire, toute particule suspendue dans l'eau a tendance à prendre une charge négative: les anions OH^- s'accumulent à sa surface, alors que les cathions H^+ restent dans la profondeur.

La suspension colloïdale présente une *réaction acide*, qui doit être attribuée à l'acide benzoïque contenu dans la résine de benjoin. WRIGHT et KERMAK indiquent qu'en adoptant comme indicateur le méthylorange, il faut 0 cc. 3 de NaOH N/50 pour neutraliser 10 cm³ de solution colloïdale. Mais ce chiffre n'exprime certainement pas l'acidité de titration vraie de la suspension. En effet, le virage du méthylorange se produit pour pH 4,3 environ; or, lorsqu'on sature un acide faible, comme l'acide benzoïque, par une base forte, telle que la soude, le pH de neutralisation est certainement supérieur à 7. D'un autre côté, d'après PAPAYANNO, le pH de la suspension de benjoin serait de 4,6, mais cet auteur néglige d'indiquer le procédé de mesure qui lui aurait donné ce chiffre.

Nous nous sommes attachés à déterminer de façon précise l'acidité de titration et le pH de la suspension colloïdale de benjoin, à cause de l'importance capitale

de ces chiffres pour le pH final dans les tubes de la réaction.

Le pH de la solution colloïdale de benjoin, mesuré avec l'électrode tournante de Lecomte du Nouy, a été trouvé égal à 3,50. La solution étant très peu conductrice, la mesure de la différence de potentiel n'a pu être faite qu'à 40 millivolts près de part et d'autre du chiffre moyen trouvé; le pH exact est donc compris entre 3,45 et 3,55. Des mesures faites avec l'électrode de Clark nous ont permis de contrôler l'exactitude de ces chiffres.

Comme la mesure directe de l'acidité de titration, et notamment l'appréciation du virage d'un indicateur coloré dans un liquide d'apparence laiteuse, nous paraissait trop aléatoire, nous avons déterminé cette valeur par deux procédés indirects.

1° Nous avons saturé par des quantités croissantes d'une solution de soude à N/50, 60 cm³ de suspension colloïdale de benjoin et nous avons noté les valeurs successives du pH du mélange. Nous avons obtenu ainsi les résultats suivants :

Cm ³ NaOH N/50	0	0,5	1,1	2,0	4,0	5,0
pH	3,45	3,53	3,70	4,05	4,83	6,00
Cm ³ NaOH N/50	5,5	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
pH	8,22	9,35	10,14	10,40	10,60	10,78

Au moyen de ces chiffres, nous avons pu tracer la courbe de dosage du benjoin. On sait qu'une telle courbe présente un point d'inflexion et que la quantité de soude correspondant à ce point donne précisément l'acidité de titration de la solution. Nous avons pu en conclure que pour neutraliser 10 cm³ de solution colloïdale, il faut 0 cm³ 90 de NaOH N/50. Notre chiffre est donc bien supérieur à celui de WRIGHT et KERMAK, ainsi qu'on pouvait d'ailleurs le prévoir.

2° Nous avons neutralisé par des quantités croissantes de NaOH N/50, 60 cm³ de suspension colloïdale de benjoin et nous avons noté les valeurs successives de la conductibilité C du mélange, la conductibilité C étant l'inverse de la résistivité ρ du liquide ($C = 1/\rho$). La mesure fut faite dans un appareil de Kohlrausch muni de deux électrodes en platine. La température du liquide pendant toute la durée de l'expérience était de 20°6. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Cm ³ NaOH N/50	9,34	7,79	9,34	11,14	13,20
C. 10 ⁻⁵	0	2,0	3,0	4,0	5,0
Cm ³ NaOH N/50	14,3	15,53	19,6	24,75	30,43
C. 10 ⁻⁵	5,5	6,0	7,0	8,0	9,0

Au moyen de ces chiffres, nous avons pu construire la courbe de conductibilité du mélange. Cette courbe a d'ailleurs la forme d'une droite et celle-ci se trouve remplacée par une deuxième droite de pente différente, lorsque le point de neutralisation est dépassé. Le point de rencontre de ces deux droites donne donc l'acidité de titration de la solution. En faisant le calcul pour 10 cm³ de solution colloïdale, nous avons obtenu ainsi 0 cm³ 94 NaOH N/50. Ce chiffre est donc très voisin de celui trouvé au moyen de la courbe de pH. Cette concordance constitue un bon contrôle mutuel de la précision de nos mesures de pH et de conductibilité en milieu colloïdal, les causes d'erreur pouvant affecter l'un ou l'autre mesure, étant certainement très différentes.

II. — La solution salée à 0 gr. 10 pour mille

On sait que cette solution sert à préparer les dilutions successives du L. C. R. L'usage d'une solution chlorurée-sodique était indispensable pour empêcher aux fortes concentrations une précipitation des globulines, qui sont solubles dans les solutions de NaCl,

mais non dans l'eau distillée. D'autre part, la concentration en NaCl ne devait pas être trop forte, pour que le chlorure de sodium, agissant en tant qu'électrolyte, ne puisse faire flocculer à lui seul le benjoin colloïdal. Le taux de 0 gr. 10 pour mille, déterminé empiriquement, constitue un compromis entre ces exigences contradictoires.

Mais cette solution est encore susceptible d'influencer la réaction autrement que par sa teneur en NaCl, à savoir par son pH. Même pour une solution préparée récemment, à partir d'une eau bidistillée et de NaCl chimiquement pur, on ne trouvera pas un pH voisin de 7, car même les eaux bidistillées les plus parfaites n'arrivant guère à dépasser $\text{pH} = 6,3$. D'ailleurs, ces solutions non tamponnées sont souvent préparées longtemps à l'avance et manipulées sans précautions spéciales: elles ont donc tout le loisir de se saturer en CO_2 atmosphérique. C'est ainsi que nous avons trouvé à plusieurs reprises pour une telle solution un pH de 4,55. Cette acidité a peut-être une influence sur le pH final dans les tubes de la réaction; cependant elle ne peut être très considérable, puisque la solution salée est elle-même non tamponnée.

III. — Le liquide céphalo-rachidien

Cette étude physico-chimique du L. C. R. n'a pas la prétention d'être complète. Après un aperçu sommaire sur les sels, la réserve alcaline et le pH du L. C. R., nous insisterons surtout sur les albumines, parce que nous les envisageons d'un point de vue un

peu différent, de celui sous lequel on les considère habituellement.

Les sels et la réserve alcaline du L. C. R. — Le liquide céphalo-rachidien renferme environ 10 gr. 65 de substances solides pour 1000 gr., dont 8,50 à 9 gr. de substances minérales. Parmi celles-ci, les chlorures forment la partie la plus importante: 7 gr. 35 environ. L'analyse chimique décèle en outre les éléments suivants: $K^2O = 0$ gr. 25; $CaO = 0$ gr. 11, traces de MgO et Fe^2O^3 — P^2O^5 total = 0 gr. 03. D'après LEVINSON l'acide carbonique atteint 0,124 pour 100 cm^3 de L. C. R.

On entend par *réserve alcaline* du L. C. R. la fraction des alcalis (minéraux, organiques et protéines) de ce milieu, qui s'y trouve combiné à l'acide carbonique, et qui par sa mobilité, joue un rôle prépondérant dans le maintien de la constance du pH contre les divers apports acides. Évaluée en volumes de CO^2 à 0° et 760 mm. de Hg, cette réserve alcaline est d'après GUILLAUMIN (20) d'environ 53,0 pour 100 volumes de liquide. Les recherches de ISAACS (21) ont montré qu'il n'existe aucune relation nette entre la réserve alcaline du L. C. R. et celle du sang, et que, de plus, les diverses affections neurologiques n'ont pas d'influence bien précise sur le pouvoir tampon du L. C. R.

Le pH du liquide céphalo-rachidien. — Malgré que le L. C. R. soit dépourvu de tout le groupe complexe de tampons secondaires que possède le sang, son pH présente, d'après VÉRAIN et CHAUMETTE (51), une stabilité au moins aussi grande. Mesuré avec des pré-

cautions spéciales pour éviter une déperdition en CO^2 , ce pH est compris entre 7,40 et 7,50. Les variations pathologiques de ce pH sont mal connues. On l'a trouvé abaissé dans quelques affections aiguës : hémorragies méningées, à cause de la présence de sang ; méningites purulentes, où l'on a trouvé des valeurs comprises entre 7,06 et 7,1, peut-être à cause de la lyse leucocytaire ou d'une fermentation bactérienne du sucre. Dans les affections chroniques, on n'a pas réussi à déceler des variations de pH ; on suppose que celles qui auraient tendance à se produire ont le temps de se compenser. D'ailleurs les L. C. R. utilisés à la réaction du benjoin colloïdal ont eu tout le loisir de mettre leur CO^2 propre en équilibre de tension avec le CO^2 atmosphérique. Dans ces conditions on obtient habituellement des pH compris entre 8,40 et 8,60. Mais ces chiffres sont susceptibles de grandes variations, surtout dans le sens de l'acidose : nous avons trouvé nous-mêmes parfois des pH autour de 8,10.

Les albumines du L. C. R. — Le liquide céphalo-rachidien renferme des substances albuminoïdes du type albumine et globuline. Leur taux est très fixe chez le sujet normal [entre 0 gr. 10 et 0 gr. 30 (albumines totales) suivant le procédé de mesure]. La méthode de Mestrezat, en usage à Nancy, donne des chiffres autour de 0 gr. 18 au litre pour le L. C. R. normal. L'albumine proprement dite du L. C. R. n'est autre que la sérine ou albumine du sérum sanguin : c'est une substance albuminoïde soluble dans l'eau et dans les solutions diluées d'alcalis, d'acides ou

de sels neutres. La globuline du L. C. R. normal est également celle du sérum sanguin. On entend sous le nom de globulines des matières protéiques insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solutions étendues de certains sels; de plus elles sont précipitées par le sulfate de magnésie à saturation et en réaction neutre, par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation. Le taux de globuline dans le L. C. R. normal est difficile à préciser. MESTREZAT a indiqué les chiffres de 0 gr. 11 à 0 gr. 13 pour 1000, que RISER trouve d'ailleurs exagérés. Nous parlerons des globulines *anormales* à propos des modifications pathologiques de l'albuminose du L. C. R. De même la constitution chimique des protéines du L. C. R. s'éclaire mieux d'après leurs propriétés électriques.

Propriétés électriques des albumines du L. C. R. — Les albumines sont des colloïdes lyophiles de structure générale $H - R - OH$, R étant un radical organique azoté quelconque. Elles sont amphotères, c'est-à-dire elles possèdent une charge électrique variable en grandeur et *en signe* suivant la réaction du milieu. Il existe donc un pH pour lequel la charge électrique est nulle: ce pH est le point isoélectrique de la protéine (pHi) [MICHAELIS (31)]. D'après LOEB (26), une albumine a une charge positive du côté acide du point isoélectrique et une charge négative du côté alcalin du pHi. En effet, les protéines, en tant que colloïdes amphotères, se comportent comme des bases en présence des acides et comme des acides vis-à-vis des bases. Donc, du côté acide du pHi, l'albumine abandonnera des ions OH^- , sa formule chimique prendra la forme

$+HR - OH^-$, d'où la charge positive de la molécule; inversement, du côté alcalin du pHi , l'albumine émettra surtout des ions H^+ , sa formule chimique sera de la forme $+H - ROH^-$, et sa molécule aura une charge négative.

Pour PAULI (37), le mécanisme de production des charges électriques serait d'ailleurs tout différent. Une molécule d'albumine est formée de la combinaison chimique d'un grand nombre de groupes aminés, qui par addition d'acides peuvent être transformés en ions ammonium chargés positivement, de même que HCl donne avec NH^4OH les ions positifs de NH^4Cl . A côté des groupes aminés pouvant prendre une charge positive, la protéine contient des groupes d'acides gras pouvant prendre une charge négative par addition d'alcalis, comme pour la formation d'un grand nombre d'ions acétate, lorsqu'on ajoute une base à un acide faible, comme l'acide acétique. En somme, on retrouve ici un peu les mêmes incertitudes qu'à propos de la production des charges des colloïdes en général.

On peut donner aussi une représentation mathématique, plus précise, de ces mêmes propriétés. On sait que la force d'un acide est caractérisé par la constante de dissociation k_a , celle d'une base par sa constante de dissociation k_b . La charge électrique d'un amphotère est donnée par le rapport de ces deux grandeurs. En d'autres termes « l'acidité relative » [MICHAELIS (29)] est donnée par le rapport k_a/k_b . Pour la mesure de ce quotient, il faut tenir compte de ses relations avec le point isoélectrique. Le pHi d'un colloïde

amphotère est le pH, pour lequel celui-ci est dissocié au minimum, et également au point de vue anions et cations. Pour ce pH et seulement pour celui-ci, on a $k_a/k_b = [H]/[OH]$, $[H]$ et $[OH]$ étant respectivement les concentrations en ions H et OH. La détermination du pHi d'un amphotère donne donc en même temps son acidité relative. k_a/k_b est d'autant plus grand, que le pH correspondant est plus petit.

La détermination du point isoélectrique est basée sur les propriétés spéciales des albumines en ce point. Toutes les protéines y présentent un minimum de solubilité, donc une sensibilité maxima envers les flocculants. LOEB (26) se refuse d'ailleurs à admettre que l'absence de charge électrique serait la cause directe du minimum de stabilité, comme c'est le cas pour les colloïdes suspensoïdes : elle n'agirait qu'indirectement : une albumine a son minimum de solubilité au pHi, à cause d'une faible affinité pour l'eau en ce point. Les ions albumine, portant une charge positive ou négative, ont probablement une plus grande affinité pour l'eau que les molécules non dissociées et non chargées, de même que l'ion benzoate est plus soluble que l'acide benzoïque non chargé.

D'après leur comportement ou point isoélectrique, on divise les albumines en deux classes : albumines isolabiles et albumines isostables (Wo. OSTWALD (34)). Les premières flocculent spontanément au pHi sans autre adjuvant ; les dernières y présentent simplement un maximum de sensibilité contre les flocculants, par exemple l'alcool. Pour LÆB, une protéine est isolabile, insoluble au pHi, si elle y dégage des

quantités minimales d'ions H^+ et OH^- ; si ces quantités sont plus grandes, l'albumine est isostable. PAULI et KRUYT font intervenir de façon plus précise l'affinité pour l'eau : pour eux, la sérine ne flocule pas au pH_i , parce qu'elle y est encore très hydratée, et cette hydratation empêche la floculation des particules même déchargées. L'isolabilité et l'isostabilité ne sont d'ailleurs pas des constantes physiques d'une albumine ; nous verrons plus loin que l'on peut, dans certaines conditions, faire passer une protéine de l'une dans l'autre catégorie.

Toute albumine a donc son point ou plutôt sa zone isoélectrique, que l'on déterminera précisément par le minimum de solubilité, qu'elle y présente. Ayant réalisé au moyen de solutions tampons une échelle continue de pH , on ajoutera dans chaque tube une certaine quantité de l'albumine à étudier, ainsi que d'un coagulant, tel que l'alcool, pour obtenir une floculation même au cas où l'albumine serait isostable. On observera ainsi une zone de pH , où la floculation se produit : c'est la zone isoélectrique. Le milieu de cette zone, où d'ailleurs la floculation doit être maxima, correspond au point isoélectrique. Par cette méthode, MICHAELIS (33) a trouvé pour la sérumalbumine, $pH_i = 4,7$, et pour la sérumglobuline, $pH_i = 5,4$. D'après BLOCH et BIEBERFELD (1), les albumines ont un pH_i moins élevé que les globulines, parce que les albumines se composent surtout d'acides monoaminés, alors que les globulines plus compliquées sont constituées surtout par des acides diaminés.

LÆB (26) distingue encore une catégorie particu-

lière d'albumines, les albumines « dénaturées ». Ce sont des protéines, auxquelles, par un traitement particulier, on a conféré les propriétés d'un colloïde suspensoïde. Elles forment des suspensions colloïdales comme le collodion, le benjoin ; mais elles gardent une charge électrique variable en grandeur et en signe suivant le pH du milieu, comme les colloïdes émulsoides. D'autre part, elles flocculent spontanément lorsqu'elles ne portent plus de charge électrique (point isoélectrique), comme font les colloïdes suspensoïdes. On parle encore dans ce cas de suspensions amphotères. En somme, pour nous, « dénaturer » une albumine, c'est surtout rendre isolabile une albumine auparavant isostable. Il existe bien des procédés pour dénaturer une protéine, tels que, par exemple, le chauffage, l'addition de certaines substances chimiques. Un certain nombre des procédés utilisés pour doser les albumines dans les liquides organiques est basé précisément sur la dénaturation de ces albumines. Nous ne pouvons insister sur toutes ces techniques, mais nous retiendrons surtout le procédé, qui consiste à mettre l'albumine à son pH_i en présence d'un colloïde suspensoïde. Dans ces conditions, il se produit une adsorption des molécules d'albumine déchargées à la surface des particules du colloïde suspensoïde. Cette adsorption a pour effet de dénaturer l'albumine. Elle floccule spontanément, entraînant d'ailleurs avec elle les particules du colloïde suspensoïde auxquelles elle est attachée. Nous verrons plus loin l'importance de ce phénomène pour la réaction du benjoin colloïdal.

Les modifications pathologiques de l'albuminose du L. C. R. — On admet généralement que pour l'albumine proprement dite, les modifications seraient simplement quantitatives, alors que pour les globulines, elles seraient à la fois qualitatives et quantitatives. L'albumine, plus ou moins augmentée dans les L. C. R. pathologiques, est toujours la sérine (pHi : 4,7). Pour les globulines, on propose généralement des classifications chimiques, basées en particulier sur le taux de sulfate d'ammonium, qui les précipite. On distingue ainsi :

Fibronoglobulines	28 %	SO ⁴ Am ²
Euglobulines	33 %	SO ⁴ Am ²
Pseudoglobulines	40 %	SO ⁴ Am ²

D'après RUBINSTEIN et STAPHANOVITSCH (43), les fibrinoglobulines seraient absentes dans la syphilis, les euglobulines fréquentes dans la paralysie générale (7 fois sur 11 cas), et les pseudoglobulines encore plus (10 fois sur 11 cas). Pour KAFKA et SAMSON (22), les fibronoglobulines seraient caractéristiques des méningites, les euglobulines de la paralysie générale, mais les pseudoglobulines signifieraient syphilis cérébrale.

Les techniques habituellement usitées pour déceler la présence de globulines anormales (réactions de Boveri, Noguchi-Moore, Pandy, Weichbrodt, etc.) sont peu sensibles et leur sensibilité est de plus très inégale. Les recherches de RISER (42) ont montré que « dans les liquides normaux renfermant 0,20 gr à 0,30 gr

d'albumine totale, les réactions de Nonne, Weichbrodt et Pandy ne décèlent pas la globuline, qui existe cependant comme le montre le sulfate de magnésie même dans les liquides non concentrés ». On ne peut donc se baser sur ces réactions pour affirmer ou nier la présence de globulines dans un L. C. R. utilisé pour la réaction du benjoin colloïdal.

Pour nous, une classification physique des globulines, en particulier d'après leur point isoélectrique, serait plus intéressante. L'essai en a d'ailleurs été tenté par BLOCH et BIEBERFELD (1). Ils ont déterminé par la méthode du minimum de solubilité décrite plus haut, les pH_i dans un certain nombre de L. C. R. provenant d'affections neurologiques diverses. Bien entendu, les chiffres ainsi trouvés ne peuvent représenter les pH_i des globulines. Déjà MICHAELIS (32) avait montré, que lorsque deux colloïdes amphotères à points isoélectriques différents coexistent dans une solution en proportions convenables, il peut apparaître un optimum de floculation pour un pH compris entre les deux pH_i ; ce pH est tel qu'en ce point les charges positives de l'une des colloïdes tendent à neutraliser les charges négatives de l'autre. Il apparaît donc en quelque sorte un colloïde virtuel, dont le point isoélectrique est le pH, auquel le mélange présente son optimum de floculation. Peut-être s'agit-il d'ailleurs d'un complexe chimique vrai, insoluble pour le pH donné. On sait en effet, que dans les conditions de pH précisées plus haut, le simple mélange de deux colloïdes hydrophyles peut donner lieu à une floculation.

A fortiori, les chiffres trouvés par BLOCH et BIEBERFELD dans des mélanges complexes comme les L. C. R. pathologiques ne sont que la résultante algébrique des charges électriques des diverses protéines, c'est-à-dire des positions de leurs pHi. Ces expériences gagneraient donc à être reprises sur les fractions de globulines isolées à partir du L. C. R. et soigneusement purifiées, de préférence par électro-osmose ou ultrafiltration. Quoi qu'il en soit, voici les résultats de BLOCH et BIEBERFELD et les conclusions que nous pouvons en tirer :

1° L. C. R. normal : floculation à optimum peu net vers pH 4,7. — Les auteurs mesurent évidemment le pHi de la sérine ; la globuline du L. C. R. est trop peu abondante pour intervenir ici.

2° Tabès : zone de floculation élargie par rapport à la normale avec optimum vers 4,8.

3° Sclérose en plaques : type normal.

Le déplacement peu apparent dans le tabès et la sclérose en plaques tient certainement à la faible quantité de globulines anormales présentes.

4° Syphilis du cerveau : deux types de floculation ; optimum vers 4,8 et optimum vers 4,6, donc acidité relative augmentée pour le deuxième type, normale pour le premier.

5° Méningites tuberculeuses et autres : optimum de floculation vers 4,5 à 4,6, peu net ; donc acidité relative augmentée (?).

6° Paralysie générale : floculation de 6,0 à 4,6, optimum à 5,4 ; donc acidité relative diminuée. Comme dans la p. g., il y a aussi toujours une in-

fluence notable de l'albumine proprement dite (pHi 4,7), nous pouvons en conclure à la présence de globulines à pHi très élevé, entre $\text{pH} = 6$ et $\text{pH} = 8$ environ. Nous retrouverons plus loin ces globulines particulières dans une certaine mesure à la paralysie générale.

Pour avoir une vue d'ensemble sur les modifications pathologiques de l'albuminose du L. C. R., nous avons résumé dans le tableau ci-dessous les résultats d'analyse de 2500 liquides céphalo-rachidiens, rapportés par KAFK et SAMSON (23). Les albumines totales furent précipitées par le réactif d'Esbach, les globulines par le sulfate d'ammonium à demi-saturation, les euglobines par le sulfate d'ammonium à 25 %. Les chiffres donnés indiquent simplement la hauteur du précipité dans les tubes utilisés, hauteur mesurée d'après une graduation toute conventionnelle. Il nous suffira d'ailleurs de connaître, plutôt que les chiffres absolus des albumines, les *variations* de leurs quantités et de leurs proportions relatives.

	Albumines totales	Globuline	Albumine	Globuline Albumine
L. C. R. normal . . .	0,9 - 1,3	0,1 - 0,3	0,8 - 1	0,25
Paralysie générale..	3,2	2,2	1,1	2
Syphilis cérébrale .	3,7	1,2	2,5	0,5
Tabès	2,0	0,9	1,1	0,8
Méningite aiguë , ,	9,5	2,5	7,0	0,35

L. C. R. normal: on notera la valeur élevée du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ (0,25); elle dépend certainement du procédé de dosage des globulines.

Paralysie générale: l'albumine est en quantité presque normale, parfois même diminuée. Comme la globuline est toujours fortement augmentée, le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ prend des valeurs très élevées, plus

élevées que dans toute autre affection. Si l'on fait le rapport $\frac{\text{euglobuline}}{\text{globuline}}$ on constate aussi qu'il prend ici

ses valeurs les plus élevées, jusqu'à 0,45: dans la p. g. une notable partie de la globuline est constituée par de l'euglobuline.

Syphilis cérébrale: globuline augmentée, mais bien moins que l'albumine, qui présente ici, à côté des méningites aiguës ses plus hautes valeurs. Donc le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ est assez bas. Le chiffre des

albumines totales peut être plus élevé que dans la p. g. Le quotient $\frac{\text{euglobuline}}{\text{globuline}}$ présente ici sa valeur la

plus faible.

Tabès: le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ a des valeurs intermédiaires entre celles de la p. g et de la syphilis céré-

brale, mais plus rapprochées de celles de la p. g. Il en est de même pour le rapport $\frac{\text{euglobuline}}{\text{globuline}}$,

Méningite aiguë: l'albumine est très fortement augmentée, la globuline l'est au contraire très peu. Donc le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ reste bas, peu élevé au-dessus de la normale.

Sclérose en plaques: albumine et globuline un peu augmentées, $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ peu augmenté.

Tumeurs cérébrales et médullaires: albumine et globuline augmentées, $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ un peu diminué.

Nous aurons l'occasion de faire appel à toutes ces notions pour l'interprétation des courbes de la réaction du benjoin colloïdal.

CHAPITRE III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA PRÉCIPITATION DU BENJOIN COLLOIDAL

Stabilité des solutions colloïdales de benjoin. — Le mouvement brownien, dont sont animées les particules colloïdales, est déjà un facteur important de la stabilité de leurs solutions. Cette agitation absolument irrégulière, qui se compose de vibrations rapides accompagnées de rotation autour d'une position moyenne, est due aux chocs qu'exercent contre chaque particule en suspension les molécules du solvant en perpétuelle agitation. Ce mouvement brownien empêche les particules de se rassembler, soit au fond du vase, soit dans les couches superficielles, suivant qu'elles sont plus denses ou plus légères que la phase dispersive. Cependant, si les particules ne portaient pas de charge électrique, elles finiraient par se rencontrer et par s'agglomérer sous l'influence des mouvements désordonnés qui les animent. Or, l'observation ultramicroscopique montre que, dans leur agitation continuelle, les particules ne viennent jamais en contact, ou du moins ne le font que très rarement. Sans doute, l'électrisation n'a pas d'influence directe

sur le mouvement brownien, mais la force répulsive qui s'exerce entre deux particules électriques de même signe augmente à mesure que ces particules se rapprochent, et les empêche de venir au contact.

C'est donc la charge électrique qui constitue en dernière analyse le facteur efficace de la stabilité des colloïdes suspensoïdes, comme le benjoin colloïdal. Encore, pour que la suspension colloïdale soit stable, ne suffit-il pas que les particules portent une charge électrique; il faut de plus que cette charge atteigne une valeur minima, fixe pour chaque substance, en dessous de laquelle la floculation se produit. En d'autres termes, il faut une certaine différence de potentiel entre la phase dispersée et la phase dispersive. LOEB (26) appelle « différence de potentiel critique » cette valeur minima, en dessous de laquelle la suspension colloïdale perd sa stabilité. Cette grandeur a parfois pu être mesurée: LOEB a montré qu'une dispersion de particules de collodion dans l'eau est instable, si la différence de potentiel entre les particules et le liquide est inférieure à 16 millivolts.

Faire floculer un colloïde suspensoïde, tel que le benjoin colloïdal, consistera donc à abaisser en dessous de la valeur critique la charge électrique des particules colloïdes. La floculation se produit, lorsque les forces répulsives entre particules ne sont plus suffisantes pour compenser les forces attractives d'origine capillaire. *A priori*, nous pouvons imaginer que la diminution (ou l'annulation) de la charge électrique des particules pourra s'obtenir par deux mécanismes différents:

1° Neutralisation de la charge négative des particules par une charge positive de même valeur absolue (avec habituellement adsorption consécutive à la surface des particules du corps supportant cette charge de signe contraire).

2° Adsorption à la surface des particules d'un corps non électrisé, qui vient ainsi masquer les charges électriques des particules.

L'étude de la floculation du benjoin colloïdal sera basée surtout sur les expériences de WRIGHT et KERMAK, et sur nos constatations propres. Nous aurons d'ailleurs souvent l'occasion de proposer des interprétations personnelles toutes différentes de celles indiquées par les expérimentateurs eux-mêmes.

I. — Précipitation du benjoin colloïdal par les électrolytes

Précipitation par les acides. — La floculation se produit dès que l'on atteint un pH fixe, bien déterminé, quel que soit l'acide envisagé. D'après les mesures de WRIGHT et KERMAK (par la méthode des indicateurs colorés), ce pH est de 2,6 à 2,8 pour le benjoin. Pour tout pH inférieur à 2,6, il y a floculation. Le mécanisme de cette précipitation est facile à imaginer. Les solutions acides renferment une quantité notable d'ions H^+ , dont les charges positives viennent neutraliser les charges négatives des particules de benjoin. On comprend ainsi que GABBE et WÜLLENWEBER (10) aient proposé la concentration en ions H juste suffisante pour décharger, donc pour

floculer, comme mesure de la charge électrique des particules.

Action des bases. — L'addition de bases ne provoque jamais la floculation du benjoin. Bien plus, on accroît la stabilité de la solution colloïdale. Ce résultat est dû certainement à la présence des ions OH^- dans le liquide intermicellaire. Ces ions OH^- sont (comme les ions H^+ d'ailleurs) les plus actifs de tous les ions monovalents. Si donc on introduit des charges électriques positives dans la solution colloïdale, elles seront neutralisées par des charges négatives provenant des ions OH^- , avant qu'elles puissent s'attaquer aux charges négatives des particules colloïdales. En dosant les solutions colloïdales de benjoin par la soude, nous avons toujours observé que la suspension avait un aspect bien plus homogène après, qu'avant l'expérience. Mais l'effet protecteur des bases est surtout mis en évidence par l'étude de la précipitation du benjoin par les sels.

Floculation du benjoin par les sels. — WRIGHT et KERMAK ont observé que le nombre de molécules grammes de divers sels à anion monovalent, nécessaires pour faire floculer un même volume de solution colloïdale de benjoin, croît assez rapidement avec le pH. Pour un pH donné, le chiffre est constant, quel que soit le sel envisagé.

Toutes ces notions expérimentales sur la floculation du benjoin par les électrolytes nous autorisent à admettre que la charge électrique des particules de benjoin est variable suivant le pH du milieu. Elle augmente constamment, en même temps que le pH,

à mesure que celui-ci s'élève au-dessus de pH 2,6, pour lequel la charge est nulle. C'est donc une certaine analogie avec le comportement des colloïdes lyophiles. Mais on n'observera jamais de changement de signe des particules sous l'influence exclusive du pH: pour toute valeur inférieure à 2,6, il y a toujours floculation, parce que le benjoin n'acquiert jamais une charge positive, qui lui permettrait de rester en suspension.

En résumé, la floculation du benjoin par les électrolytes se réalise par un mécanisme unique: neutralisation de la charge négative des particules de benjoin par une charge positive de même valeur absolue, apportée par l'ion précipitant.

II. — Précipitation du benjoin colloïdal par les albumines

La floculation du benjoin par les albumines n'est qu'un cas particulier des actions réciproques entre une solution colloïdale stable (albumine) et une solution colloïdale instable (benjoin). On voit que dans ces conditions trois ordres de phénomènes sont possibles:

1° Accroissement de la stabilité de la solution colloïdale instable.

2° Diminution de la stabilité des deux colloïdes.

3° Floculation réciproque des deux colloïdes.

Il sera donc plus particulièrement question ici de cette troisième éventualité.

Alors que la précipitation du benjoin par les électrolytes se réalise par un mécanisme unique, la neu-

tralisation des charges négatives des particules par des charges positives équivalentes, la floculation par les albumines emprunte, outre celui-ci, encore un deuxième processus: disparition des charges électriques des particules par suite de l'adsorption à leur surface d'un corps non électrisé, à savoir l'albumine à son point isoélectrique. Nous en trouverons la preuve dans une série d'expériences dues à WRIGHT et KERMAK (52), quoique ces auteurs en donnent eux-mêmes une interprétation toute différente.

WRIGHT et KERMAK ont réalisé la floculation du benjoin colloïdal par une série d'albumines à points isoélectriques tout à fait différents: la gélatine (pHi 4,7), l'oxyhémoglobine (pHi 6,6), la sérumalbumine (pHi 4,7), la sérumglobuline (pHi 5,2). Ils ont observé qu'il n'y a jamais de floculation, quelle que soit la concentration, du côté alcalin du pHi, où la protéine porte une charge négative. La précipitation apparaît pour la première fois au pHi, où elle est indépendante dans une certaine mesure de la concentration en protéine. Puis, à mesure que l'on avance vers des pH plus bas, la concentration de protéine nécessaire pour précipiter décroît, jusqu'à ce que, pour $\text{pH} = 2,8$, l'acidité précipite à elle seule le benjoin, la protéine apparaissant maintenant dans le rôle d'un colloïde protecteur. Lorsque, à un pH donné, la protéine est en concentration insuffisante pour précipiter le benjoin, la charge des particules est négative; si, au contraire, la concentration est supérieure à celles qui précipitent le benjoin, la charge est toujours

positive. Ces expériences appellent plusieurs commentaires :

1° L'influence du pH est double, puisqu'elle s'exerce à la fois sur la charge électrique du benjoin et sur celle de la protéine. Cependant on peut, pour le raisonnement, négliger l'influence sur le benjoin au profit de la variation de charge de la protéine, en lui accordant une petite variation supplémentaire. Car, au point de vue de la neutralisation des charges, qui est le phénomène important en dessous du pH_i , ces deux influences s'exercent dans le même sens : l'abaissement du pH diminue la charge négative du benjoin, en même temps qu'elle augmente la charge positive de la protéine. WRIGHT et KERMAK (52) pensent d'ailleurs avoir démontré expérimentalement que lors de la présence simultanée du benjoin et d'une protéine, l'effet de l'acidité s'exerce de façon prépondérante sur la protéine.

2° L'élargissement anormal de la zone de floculation au point isoélectrique même aurait dû suggérer à WRIGHT et KERMAK l'idée d'un processus de précipitation tout à fait particulier en ce point. Mais ils se contentent d'invoquer encore le mécanisme de la neutralisation des charges. PAULI (37) en a tenté une explication : il suppose que près du pH_i les particules négatives auraient le pouvoir de sortir les groupes positifs des albumines, pour neutraliser ainsi leur charge électrique. Mais ce que nous savons des propriétés des albumines à leur pH_i et de la dénaturation en présence de colloïdes suspensoïdes, nous oblige à admettre l'existence d'un phénomène tout différent.

Tant que l'on se trouve du côté alcalin du pH_i , les micelles de benjoin et d'albumine portent toutes deux une charge négative; aucune interr réaction ne semble possible. Mais dès que le pH_i est atteint, la protéine perd sa charge électrique; elle obéit dès lors aux forces d'attraction d'origine capillaire et vient s'adsorber à la surface des particules de benjoin. Si certaines conditions de concentration sont satisfaites, une couche d'albumine enrobera entièrement les particules de benjoin, dont la charge électrique est ainsi complètement masquée. Comme, de plus, la protéine se dénature en s'abattant à la surface du colloïde suspensoïde, elle floccule, en entraînant dans sa précipitation les particules de benjoin, auxquelles elle est attachée. La dénaturation de la protéine doit d'ailleurs être invoquée, car la présence de particules privées de charge électrique ne suffit pas dans le cas particulier à en expliquer la précipitation: on verra, en effet, ci-après, que des particules suspensoïdes, enveloppées de protéine, acquièrent toutes les propriétés de la protéine, c'est-à-dire d'un colloïde émulsionnaire, qui n'est pas tenu en solution par des différences de potentiel.

L'hypothèse de ce mécanisme particulier de floculation au pH_i explique seule que la précipitation y soit, entre certaines limites du moins, indépendante de la quantité d'albumine présente. Le phénomène de la neutralisation des charges ne s'accommode point d'une telle imprécision.

3° L'adsorption de la protéine à la surface des particules de benjoin est bien démontrée par les varia-

tions de leur charge électrique. En dessous du pH_i et des concentrations nécessaires pour précipiter, la charge reste négative; mais elle est diminuée, car la sensibilité du benjoin envers les électrolytes est accrue. Il y a donc un début de neutralisation, avec son corollaire habituel, l'adsorption à la surface des particules du corps supportant les charges positives, en l'espèce la protéine. Même conclusion encore pour la zone de floculation, où la charge positive de la protéine neutralise exactement la charge négative du benjoin. Mais il est surtout remarquable, qu'aux concentrations d'albumine trop fortes pour précipiter le benjoin, les particules acquièrent la charge positive de la protéine; elles attestent ainsi de façon particulièrement évidente leur enrobement par une couche de protéine. WRIGHT et KERMAK l'ont vérifié en étudiant l'action du tannin (colloïde électronégatif) sur des mélanges benjoin-gélatine. On voit le benjoin acquérir une des constantes physiques essentielles de la protéine, son point isoélectrique.

Ces phénomènes d'adsorption ne sont d'ailleurs pas particuliers aux mélanges benjoin et protéine. KAFKA et SAMSON (22) rapportent que des particules de gomme-mastic en présence d'une forte concentration de globuline, se comportent comme la globuline: elles sont précipitées par des doses salines élevées (sulfate d'ammonium à demi-saturation) et aussi dans des milieux pauvres en sels, pour certains pH (pH_i de la globuline). De plus, l'aspect des particules précipitées était différent, suivant que la floculation était produite par des électrolytes ou par des albumines.

D'après LOEB (26), si on mélange une suspension de collodion avec une solution de gélatine, les particules de collodion s'entourent de gélatine et se comportent alors comme un colloïde lyophile. Nous passons sur les observations de WALPOLE pour les émulsions d'huile et la gélatine, de GANN pour l'or colloïdal et la gélatine, que l'on trouvera relatées chez WRIGHT et KERMAK (52). Mais nous devons nous arrêter un instant à l'hypothèse de FISCHER et BUSCH (9): pour la gomme-mastic et l'or colloïdal, ce seraient au contraire les particules du colloïde suspensoïde, qui viendraient s'adsorber à la surface des micelles de protéines, et former une couche continue ou discontinue autour de celles-ci. Pour le benjoin colloïdal nous n'avons pu découvrir aucun fait expérimental en faveur de cette théorie, qui est en contradiction absolue avec notre conception de la disparition nécessaire des charges électriques pour la floculation. Pour la gomme-mastic et l'or colloïdal, elle se justifie par la nécessité de trouver une explication tant soit peu satisfaisante à des phénomènes de floculation, qui restent néanmoins encore fort obscurs.

CHAPITRE IV

LA PRÉCIPITATION DU BENJOIN COLLOIDAL PAR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN ROLE DES DIVERSES PARTIES CONSTITUANTES DU L. C. R.

Nous avons étudié dans les pages précédentes la composition du L. C. R. Nous connaissons d'autre part les notions expérimentales sur la floculation du benjoin par les colloïdes lyophiles et les électrolytes. On en déduira très simplement les conditions de précipitation du benjoin colloïdal par le L. C. R., celui-ci étant considéré comme une solution aqueuse renfermant un mélange complexe de colloïdes et d'électrolytes. Mais il reste aussi à préciser l'importance relative de ces différentes substances pour la floculation du benjoin, ainsi que l'action éventuelle d'une série de parties constituantes plus particulières au L. C. R. : urée, lipoides, glucose, cellules, etc.

Les premières expériences sur l'importance comparée des albumines et des sels pour la floculation du benjoin, sont de GUILLAIN, LAROCHE et MACHEBOEUF (19). Ayant réalisé la séparation des albumines, globulines et sels du L. C. R. par dialyse et ultra-

filtration, ils ont fait agir les diverses fractions obtenues sur une solution de benjoin colloïdal; ils ont observé ainsi les résultats suivants: 1° les sels à leur concentration normale ne précipitent pas le benjoin; 2° même observation pour les protéines privées de globulines, même après addition de sels; 3° action faible du liquide contenant les protéines avec les globulines, mais privé des sels; 4° action normale du liquide reconstitué. Ils en concluent que « les albumines n'ont pas un rôle flocculant; seules les globulines interviennent conjointement à la présence de sels, lesquels ont une simple action de mordantage, en favorisant par leurs ions positifs bivalents (Ca^{++}) la décharge des micelles de benjoin électronégatives ». Nous allons d'ailleurs voir comment ces notions doivent être précisées, et en partie modifiées, à la faveur des résultats expérimentaux acquis depuis.

Action des sels. — L'action des sels est double, puisqu'elle est susceptible de s'exercer à la fois sur le pH dans les tubes et plus directement sur la précipitation elle-même.

Nous avons vu plus haut l'importance de la composition saline du L. C. R. pour la constitution de sa réserve alcaline. Par là elle intervient évidemment de façon décisive dans la détermination du pH final dans les tubes. Nous ne voudrions insister plus longuement ici sur l'importance de ce facteur, dont il sera tout spécialement question au chapitre suivant; qu'il nous suffise de rappeler que toutes les propriétés électriques des albumines ne sont qu'une fonction du pH du milieu!

D'autre part, d'après les expériences de WRIGHT et KERMAK sur la floculation du benjoin par les électrolytes, il faut attribuer aussi aux sels du L. C. R. un effet précipitant direct sur le benjoin. Sans doute, d'après GUILLAIN, LAROCHE et MACHEBOEUF, la teneur saline du L. C. R. est insuffisante à précipiter à elle seule le benjoin. Cependant on est bien obligé d'admettre un début de décharge des particules électronégatives par les cathions issus de la dissociation électrolytique des sels. Peu importe au fond que l'on considère, avec GUILLAIN et ses collaborateurs, que les sels ont une simple action de « mordantage », favorisant la précipitation du benjoin par les protéines, ou qu'on admette avec d'autres, que les protéines, au contraire, sensibilisent le benjoin contre la floculation par les sels. Nous préférons cependant l'interprétation de GUILLAIN. En effet, si les sels interviennent effectivement dans la précipitation, ils n'en déterminent pourtant pas les modalités. Ceci est démontré en particulier par une expérience très élégante due à GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE: ils ont pu réaliser une réaction du type syphilitique avec des protéines provenant d'un L. C. R. de syphilitique et les sels d'un L. C. R. normal.

Action des albumines. — L'expérience de GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE rapportée ci-dessus prouve donc suffisamment que les protéines du L. C. R. impriment véritablement leurs caractéristiques aux courbes de floculation. Il était d'ailleurs facile de le prévoir théoriquement, d'après le double mécanisme de précipitation du benjoin colloïdal par les

albumines. Dans l'échelle de pH que constituent les tubes de la réaction (et que nous aurons l'occasion de préciser plus loin), chaque protéine réalisera d'abord sa précipitation véritablement spécifique dans les tubes, dont les pH sont compris à l'intérieur de sa zone isoélectrique. A ce point de vue, la floculation du benjoin colloïdal constitue un véritable indicateur de point isoélectrique, comme le virage de certains indicateurs colorés indique certains pH.

Pour ce qui est de la précipitation par neutralisation des charges, elle dépend évidemment de la réalisation d'une certaine charge positive par les protéines du L. C. R. Cette charge positive est conditionnée elle-même par : 1° le pH du milieu ; 2° la concentration en protéines ; 3° la position de leurs points isoélectriques, c'est-à-dire leurs acidités relatives ; 4° les proportions relatives des diverses protéines (rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$). Ce sont là presque autant de

facteurs liés spécifiquement aux albumines, dont l'importance justifiera d'ailleurs l'étude détaillée, qui en est faite au chapitre suivant.

Pour la précipitation du benjoin colloïdal par les albumines du L. C. R., nous devons invoquer en outre un troisième mécanisme de floculation. Le L. C. R. ne renferme jamais qu'une seule protéine, et surtout les L. C. R. pathologiques contiennent toujours des mélanges complexes d'albumines à points isoélectriques très variables. Or, on sait que, d'après MICHAELIS, il suffit de la présence simultanée de deux pro-

téines à pHi différents, pour produire (si certaines conditions de concentrations relatives sont satisfaites) à un pH compris entre les pHi un complexe chimique insoluble ou du moins instable (isolabile). Dans un tube, où le pH atteint la valeur convenable, pourra donc apparaître une protéine en quelque sorte virtuelle, n'ayant pas d'existence propre dans le L. C. R. dans les conditions ordinaires. De plus cette protéine virtuelle provoquera la floculation du benjoin dans ce tube, où elle se trouve à son pHi. Ce mécanisme de précipitation est déjà soupçonné par SAMSON (44), lorsqu'il écrit à propos de la réaction à la gomme-mastic: « les effets isolés de l'albumine et de la globuline n'indiquent pas les effets de leur mélange; il est possible qu'il y ait une interr réaction entre les deux ». Nous pensons avoir précisé ci-dessus le mécanisme de ces réactions mutuelles entre les protéines du L. C. R.

On peut chercher à se rendre compte expérimentalement des conditions de floculation du benjoin en présence de deux ou plusieurs albumines. WRIGHT et KERMAK ont fait usage du sérum sanguin, qui renferme deux protéines à pHi bien connu (sérine, pHi = 4,7; sérumglobuline, pHi = 5,4). Ils ont précipité une même quantité de benjoin colloïdal par des dilutions croissantes de sérum, se rapprochant ainsi des conditions de floculation du benjoin par le L. C. R. Le pH donné est celui du liquide surnageant après précipitation. (+) et (—) sont les charges des particules colloïdales. Voici les résultats obtenus :

N ^{os} des tubes	Précipitation	N ^{os} des tubes	Précipitation
1	0	9	0
2	0	10	0
3	0	11	0 (+)
4	0	12	2 (pH 3,90)
5	0 (—)	13	2 (pH 3,90)
6	2 (pH 5,4)	14	2
7	2 (pH 4,7)	15	0 (—)
8	0 (+)	16	0 (—)

On voit se dissocier ici très nettement les deux mécanismes de précipitation du benjoin par les protéines: floculation aux pHi dans les tubes 6 et 7, précipitation par neutralisation des charges dans les tubes 12, 13 et 14, avec une zone de protection intercalaire par changement de signe du benjoin. Le hasard des dilutions a juxtaposé en une zone continue (tubes 6 et 7) les précipitations aux pHi des deux protéines présentes; c'est pourquoi le troisième mécanisme de floculation, par interr réaction entre les deux protéines ne peut apparaître ici. Mais surtout, dans le tube 6 la précipitation se fait au pHi de la sérum-globuline, malgré la présence d'une grande quantité de sérumalbumine chargée négativement. Ceci constitue un nouvel argument contre l'hypothèse d'une neutralisation des charges, que WRIGHT et KERMAK croient encore une fois pouvoir invoquer ici.

Les expériences de PAPAYANNO sur l'influence de solutions d'albumine et de globuline sur la floculation

du benjoin colloïdal sont contestables à la fois dans leur forme et dans leurs conclusions. Dans la communication consacrée au « complexe benjoin-globuline » (35), il n'est tenu compte ni des divers mécanismes de précipitation du benjoin par les albumines, ni de leurs points isoélectriques, ni même de la floculation propre du benjoin par les acides. Dans la communication relative au « complexe albumine-benjoin » (36), des tubes ayant une même concentration en albumine sont considérés comme identiques, alors que pourtant les pH y sont certainement différents.

Rôle des lipoides. — Les lipoides du L. C. R. n'interviennent pas dans la précipitation du benjoin. Pour s'en assurer, il suffit de comparer les courbes de floculation données par un L. C. R. avant et après l'extraction des lipoides de ce liquide. Pour cela, on traitera le L. C. R. à la manière de КАРКА par la moitié de son volume d'éther; on agite plusieurs fois et on décante l'éther chargé de lipoides, qui vient surnager au-dessus du L. C. R. La réaction du benjoin colloïdal donne avec ce liquide privé des lipoides le même résultat qu'avec le liquide originel.

Influence de l'urée, du glucose. — On connaît les variations très grandes de ces deux substances dans les L. R. C. pathologiques. Mais d'après les recherches expérimentales de DUHOT et CRAMPON (6), de GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE (16), les concentrations en urée et en glucose n'ont pas d'influence sur les courbes de précipitation du benjoin colloïdal.

Influence de la cytologie. — Les variations de la cytologie du L. C. R. ne modifient pas en elles-mêmes

la réaction du benjoin colloïdal. Le fait est particulièrement visible pour les L. C. R. de méningite tuberculeuse ou d'autres méningites lymphocytaires, qui renferment souvent 200 à 300 cellules au mm^3 . Les courbes de floculation sont toujours identiques avant et après centrifugation de ces liquides. Mais, bien entendu, si le L. C. R. contient des leucocytes lysés, comme dans les liquides purulents, ces globules sont capables de perturber la floculation par les albumines protoplasmiques et nucléaires, qu'ils abandonnent au liquide.

Nous mentionnerons encore l'influence de quelques modifications plus spéciales du L. C. R. DUHOT et CRAMPON ont étudié l'action du chauffage: la réaction est nettement atténuée après chauffage du L. C. R. pendant 30 minutes à 56° , à peu près supprimée après un chauffage de 30 minutes à 75° . Ces modifications sont à attribuer évidemment à un changement dans la composition ionique et dans les qualités physico-chimiques des albumines. R. TARGOWLA a recherché les variations de la réaction après la mort. *Post mortem*, la réaction des syphilitiques s'accroît. Chez les sujets normaux, la précipitation s'accroît parallèlement avec la désintégration cadavérique. La réaction est complète après 24 heures. Il se produit d'abord le type méningitique (extension vers la droite), et ensuite seulement une précipitation vers la gauche.

Plus intéressantes à étudier sont les modifications de la réaction sous l'influence d'une addition de sang, dont la présence est si fréquente dans le L. C. R.

Dans ce cas, il y a toujours une augmentation d'action de la sérumalbumine et de la sérumglobuline; on pourra observer une légère extension de la précipitation vers la gauche, et des floculations parfois étendues dans la zone droite. Pour la réaction de la gomme-mastic, KAFKA et SAMSON (22) ont pu construire un tableau donnant les modifications apportées aux courbes de floculation en fonction du nombre d'hématies par mm^3 de L. C. R.

CHAPITRE V

DE QUELQUES FACTEURS PARTICULIERS DE LA FLOCCULATION DU BENJOIN COLLOÏDAL PAR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

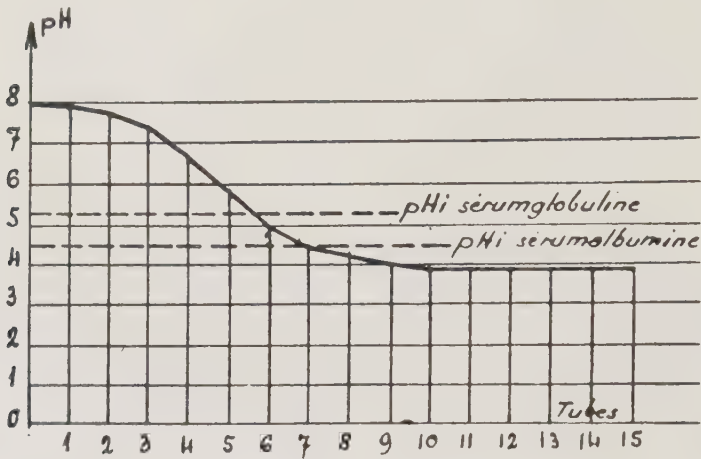
Nous donnons ci-dessous une étude plus approfondie de certains facteurs particulièrement importants pour la floculation du benjoin par le L. C. R.; leur rôle décisif méritait d'être mis en relief au milieu de la complexité des mécanismes de précipitation.

I. — Le pH

La technique si particulière de la réaction du benjoin colloïdal, où des dilutions croissantes d'un liquide alcalin (L. C. R.) sont mélangées toujours à un même volume d'une solution acide (suspension colloïdale de benjoin), crée une véritable échelle de pH dans les tubes de la réaction. Nous avons mesuré, par la méthode électrométrique au moyen de l'électrode tournante de Lecomte du Noüy, le pH dans chacun des

tubes. D'environ 150 mesures, nous avons déduit les valeurs moyennes suivantes :

N ^{os} des tubes..	1	2	3	4	5	6	7	8
pH	7,90	7,70	7,35	6,65	5,80	4,95	4,45	4,25
N ^{os} des tubes..	9	10	11	12	13	14	15	
pH	4,10	4,00	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90	



La figure 1 montre la courbe du pH dans la série des tubes.

L'emploi de la méthode électrométrique se justifie par la nécessité d'obtenir une précision suffisante. Même si la floculation du benjoin n'est pas sensible à de très petites variations de pH, il importait tout au moins que les mesures soient faites à 0,1 pH près. Or, cette approximation ne peut être obtenue avec la méthode des indicateurs colorés, utilisée par

WRIGHT et KERMAK. Par ce procédé d'ailleurs, la mesure n'est possible que dans le liquide surnageant après précipitation du benjoin, dans les tubes où cette précipitation voudra bien se produire. La méthode électrométrique seule permet d'établir une courbe de pH complète pour une réaction donnée.

L'allure particulière de la courbe pour les premiers tubes est due au pouvoir tampon du L. C. R., qui, pour les dilutions faibles, s'oppose dans une certaine mesure à un abaissement du pH. On notera aussi qu'à partir du tube 11 la courbe devient sensiblement horizontale. A ce moment les dilutions du L. C. R. sont si considérables, que son alcalinité devient inopérante: on mesure simplement le pH de la suspension de benjoin diluée avec un volume égal de solution salée.

Nous insistons sur le fait que le tableau et la courbe du pH ont été construits avec des valeurs moyennes. On rencontrera donc certains cas particuliers, où les pH s'écartent notablement des chiffres donnés ci-dessus et nous en rapportons nous-mêmes plus loin des exemples. Mais la courbe reste valable pour l'immense majorité des liquides céphalo-rachidiens. D'ailleurs nous n'avons pas réussi à attribuer aux variations du pH une signification pathologique quelconque. Elles s'observent avec des L. C. R. de composition chimique très diverse, envoyés avec les diagnostics cliniques les plus variés. Les anomalies de pH ne sont même pas rares avec des L. C. R. parfaitement normaux quant aux analyses couramment pratiquées. Dans certains cas, nous avons pu mettre alors en évi-

dence une anomalie dans le pH du L. C. R. lui même; parfois nous avons trouvé un pH inférieur à 8,6. Dans d'autres cas, pour les variations du pH dans le sens de l'alcalinité, on doit incriminer vraisemblablement des modifications de la réserve alcaline du L. C. R., qui n'a encore guère été explorée jusqu'ici. Il faut penser aussi à des variations de composition de la résine de benjoin, ou à une saturation plus ou moins avancée de ces solutions en CO^2 atmosphérique. Le pH de ces milieux non tamponnés peut varier sous l'influence d'une foule de facteurs plus ou moins bien déterminés. Nous devons même, à ce point de vue, attribuer une importance à de minimes erreurs d'expérience, parfaitement négligeables par ailleurs, et qui s'expliquent aisément par la rapidité, avec laquelle la réaction est généralement exécutée au laboratoire. Heureusement d'ailleurs la précipitation du benjoin n'est pas sensible à ces minimes variations de pH.

L'intérêt de cette échelle de pH réside dans sa double influence sur la charge électrique du benjoin et sur celle des albumines du L. C. R. Nous rappelons que d'ailleurs l'action sur le benjoin peut être négligée au profit de l'effet sur les albumines. L'influence du pH sur les albumines peut être elle-même envisagée sous deux rapports différents:

1° Dans certains tubes, les protéines pourront se trouver à l'intérieur de leur zone isoélectrique et réaliser ainsi une précipitation véritablement spécifique: la floculation même du benjoin dans un tube à pH connu permettra de conclure à la présence de la protéine correspondante.

2° Dans d'autres tubes, le pH amène les protéines du côté acide de leur pHi; il est donc aussi l'un des facteurs capables de leur conférer une charge positive suffisante pour précipiter le benjoin par neutralisation des charges.

L'importance du pH peut donc sembler bien plus considérable que celle de certains facteurs habituellement envisagés, comme la concentration en albumine: en particulier, au pHi, la floculation du benjoin est indépendante dans une certaine mesure de la concentration en protéine. Mais en réalité, comme le font déjà remarquer WRIGHT et KERMAK, « la précipitation du colloïde est déterminée par les deux facteurs protéine et réaction en même temps, et ceux-ci ne peuvent être considérés de façon indépendante, car c'est l'état électrique de la protéine, qui est important ».

II. — La charge électrique des albumines du L. C. R.

La floculation du benjoin par neutralisation de sa charge électrique est subordonnée à la réalisation d'une charge positive suffisante pour les protéines du L. C. R. Cette charge dépend entre autres facteurs du pH du milieu. Nous ne pouvons mesurer directement ces charges électriques pour chaque pH; mais nous pouvons en prendre tout au moins une connaissance approchée par l'étude de la floculation du benjoin. Pour les pH voisins du point isoélectrique, les charges électriques restent certainement très faibles: cette hypothèse permet seule de rendre compte de la formation d'une zone isoélectrique autour du point

isoélectrique proprement dit des protéines. Par contre, lorsqu'on s'éloigne un peu plus du pH_i , les charges des albumines doivent pouvoir atteindre des valeurs considérables : en effet, dans la méningite tuberculeuse, elles peuvent devenir suffisantes pour neutraliser la charge électrique du benjoin dans les derniers tubes ; et pourtant dans ces tubes, la concentration des protéines reste infime, même si l'on tient compte de l'hyperalbuminose due au processus pathologique. Si donc nous devons tracer la courbe ayant pour abscisse le pH et pour ordonnée les valeurs absolues des charges électriques d'une albumine du L. C. R., nous l'imaginerions volontiers sous la forme d'une parabole ; la directrice de cette parabole coïnciderait avec l'axe des abscisses et son sommet avec le pH_i de l'albumine.

III. — Les points isoélectriques des albumines du L. C. R. Le rôle des globulines

Dans l'échelle de pH constituée par les tubes de la réaction, chaque protéine du L. C. R. marque son pH_i par une floculation du benjoin dans la zone de pH correspondante. Cette considération permet de préciser le rôle des globulines, qui a été si discuté pour les autres réactions colloïdales du L. C. R. Pour la réaction du benjoin, seules les globulines (à pH_i élevé) sont capables de précipiter le benjoin dans la zone gauche, où le pH dépasse le pH_i de la sérumalbumine. Cette conclusion est d'ailleurs valable pour tous les modes de floculation du benjoin par les protéines.

TARGOWLA (49) a obtenu des précipitations très démonstratives dans la zone gauche au moyen de solutions de globulines, et tous les auteurs s'accordent à trouver un parallélisme au moins grossier entre la floculation à gauche et l'intensité des réactions des globulines. L'intérêt de cette constatation apparaîtra surtout dans l'étude de la spécificité de la réaction du benjoin colloïdal.

La position élevée du pH_i des globulines leur confère également un rôle particulier dans la précipitation du benjoin par neutralisation des charges: elle leur donne déjà une charge positive notable pour des pH , où l'albumine est encore négative.

IV. — La concentration des albumines du L. C. R.

Si la floculation du benjoin au pH_i d'une protéine est assez indépendante de la concentration de cette protéine (et même du taux des autres albumines présentes), la précipitation par neutralisation des charges dépend au contraire étroitement de cette concentration. Toutes choses égales d'ailleurs, la charge électrique doit être tenue pour proportionnelle à la quantité de protéine présente. En pratique la floculation du benjoin se présente comme une fonction à deux variables, le pH et la concentration en albumine. Si dans un tube certaines relations numériques sont satisfaites entre ces deux grandeurs, il y aura une floculation du benjoin. Mais un désaccord dans l'un ou l'autre sens (concentration en albumine trop faible ou trop forte, pH trop bas ou trop élevé) empêche

aussitôt toute floculation. C'est donc la variation simultanée du pH et de la concentration qui est responsable en grande partie de la complexité apparente de la réaction.

globuline
V. — Le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$
albumine

Comme pour certaines réactions colloïdales on a voulu opposer les propriétés des globulines à celles

des albumines, le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ a été jugé le plus

apte à rendre compte des proportions relatives des diverses protéines du L. C. R. LANGE, FISCHER, SAHLGREN, PRESSER et WEINTRAUB, GOEBEL, CRUIKSHANK et bien d'autres ont même voulu superposer à toutes les modifications des courbes de floculation (or, colloïdal et gomme-mastic) des variations concomitantes de ce rapport. Mais, en réalité, des globulines de provenance diverse ne donnent pas la même floculation, et par suite « des L. C. R. ou les rapports $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ sont identiques, peuvent donner

des courbes différentes suivant l'espèce de globuline » [KAFKA et SAMSON (22)].

En effet, ce rapport a le grand inconvénient de ne pas être nettement défini. Si nous entendons par albumine toujours la série (pHi 4,7), nous englobons au contraire sous le terme de globuline des protéines extrêmement variées (fibringlobulines, euglobulines

et pseudoglobulines) à pH_i très différents. C'est pour-
 quoi il peut être utile de tenir compte de plus du rap-
 port $\frac{\text{euglobuline}}{\text{globuline}}$.

D'autre part, le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ ne remplit pas
 parfaitement sa fonction essentielle, qui est de ren-
 seigner sur le rapport des charges électriques suppor-
 tées par les globulines et les albumines. Il garde évi-
 demment la même valeur dans tous les tubes, c'est-à-
 dire à tous les pH. Mais il n'en est pas de même pour
 le rapport des charges électriques. Le désaccord pro-
 vient de la différence des acidités relatives des glo-
 bulines et des albumines. Une même variation de pH
 ne provoquera pas des variations identiques des char-
 ges électriques des globulines et des albumines; d'où
 également des valeurs différentes du rapport des
 charges pour chaque pH.

Néanmoins l'importance du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ pour
 la réaction du benjoin est réelle, à condition que l'on
 veuille bien comprendre la signification exacte de ce
 rapport et restreindre son rôle à celle-ci. En particu-
 lier cette signification est très différente suivant la
 zone de pH considérée.

Le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ est sans intérêt pour la zone
 des pH supérieurs aux pH_i des globulines; aucune flo-

culation du benjoin par les protéines ne semble possible dans cette région. Il ne fournit encore aucun renseignement utile pour la zone des pH inférieurs au pHi de la sérine, où le benjoin floccule par neutralisation des charges. Seule importe ici pour la charge électrique globale la *somme* des charges positives fournies par les globulines et les albumines. Nous

estimons que le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ n'acquiert sa véritable

signification que pour la zone de pH comprise entre les pHi des globulines et le pHi de la sérine. A ce moment, en effet, il donne tout au moins une indication sur le rapport des charges positives aux charges négatives supportées par les protéines du L. C. R.

Si alors le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ dépasse une valeur

limite *l*, on verra apparaître une nouvelle zone de flocculation entre les zones de précipitation aux pHi de la globuline et de la sérine; le plus souvent une zone continue de précipitation sera réalisée. L'exemple le plus démonstratif en est fourni par la comparaison des courbes de flocculation avec les L. C. R. de syphilis cérébrale et de paralysie générale. Dans la syphi-

lis cérébrale, où le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ n'atteint que le

chiffre de 0,8, on observe une précipitation isolée dans la zone gauche, aux pHi des globulines, et en outre la précipitation habituelle dans le tube 7, au pHi de la sérine. Dans la paralysie générale, où le rapport

globuline
——— est égal à 2, les deux zones de floculation
albumine
précédentes sont reliées par une troisième zone inter-
calaire, réalisant ainsi la large zone de précipitation
de la p. g.

Quel est le mécanisme de cette précipitation inter-
calaire? Il nous a semblé qu'il était différent suivant
globuline

les valeurs du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$. Lorsque celui-ci

dépasse seulement de peu la valeur limite l , les pro-
portions relatives de globuline et d'albumine sont
vraisemblablement suffisantes pour produire une pro-
téine virtuelle, suivant un mécanisme décrit par
MICHAELIS; d'où également une floculation du ben-
join d'après un processus déjà exposé. Si, au von-
globuline

traire, le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ atteint des valeurs élevées,

bien supérieures à l , les charges positives des globuli-
nes peuvent l'emporter suffisamment sur les charges
négatives des albumines, pour précipiter le benjoin
électronégatif par un mécanisme de neutralisation des
charges.

CHAPITRE VI

**DE QUELQUES PARTICULARITÉS
DE LA PRÉCIPITATION
DU BENJOIN COLLOÏDAL
PAR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN**

I. — De la production de zones de précipitation

Les courbes de floculation du benjoin colloïdal par le L. C. R. montrent rarement des précipitations isolées dans l'un ou l'autre tube de la réaction ; en général la floculation se présente sous forme de zones plus ou moins étendues, depuis la petite précipitation dans les tubes 7 et 8 du L. C. R. normal, jusqu'aux larges zones de floculation de la paralysie générale et de la méningite tuberculeuse. La raison de ces zones de floculation doit être cherchée dans le mécanisme physico-chimique de la floculation, et en particulier par rapport à ses facteurs essentiels, le pH et la concentration en albumine. Ces deux grandeurs varient d'ailleurs simultanément d'un tube à l'autre, mais on peut envisager une influence globale, unique, résultant de la différence de leurs actions respectives. En effet, si le pH et la concentration diminuent tous deux d'un

tube à l'autre, l'abaissement du pH tend à augmenter la charge positive de la protéine, tandis que l'abaissement de concentration la diminue. Il existe donc un certain effet compensateur, qui tend à réduire dans une grande mesure les variations de la charge électrique globale des protéines.

Pour la commodité de l'analyse des phénomènes, nous considérons d'abord le cas où le L. C. R. ne contient qu'une seule protéine, puis celui où il en renferme deux ou plus.

A) *Cas d'une seule protéine.* — Cette condition n'est jamais remplie rigoureusement en pratique ; elle l'est cependant avec une approximation suffisante par le L. C. R. normal, où apparaissent seules les propriétés flocculantes de la sérumalbumine.

Deux cas sont encore à distinguer ici, suivant que l'on envisage la floculation au pH_i de la protéine ou la précipitation par neutralisation de charge.

a) *Précipitation au point isoélectrique.* — Au pH_i d'une albumine les particules de benjoin sont enveloppées d'une couche de protéine, dont elles acquièrent toutes les propriétés. Elles auront donc une zone de moindre stabilité, qui n'est autre que la zone isoélectrique, s'étendant de part et d'autre du point isoélectrique de cette protéine. La dénaturation de la protéine à la surface du benjoin fait de cette zone de moindre stabilité une zone de floculation. Pour ce cas, il suffit d'ailleurs d'envisager la variation de pH d'un tube à l'autre, puisque la précipitation au pH_i est indépendante dans une certaine mesure de la concentration en protéine.

b) *Précipitation par neutralisation de charge.* —

La formation d'une zone de précipitation par neutralisation des charges doit être mise en relation avec la notion de « potentiel critique », établie par LÆB. La floculation ne se borne pas au tube, où la charge électrique du benjoin est complètement annulée, et il y a d'ailleurs peu de chances pour qu'il en soit rigoureusement ainsi dans un tube quelconque. La précipitation se fait dans toute la série des tubes, où la charge électrique est suffisamment diminuée, pour que la différence de potentiel entre les particules et le liquide soit inférieure au « potentiel critique ». L'effet compensateur déjà signalé entre l'abaissement simultané du pH et de la concentration en protéine explique la largeur parfois considérable de ces zones de floculation.

En outre, quelle que soit la précipitation élémentaire que l'on envisage, il faut tenir compte d'un élargissement possible des zones de floculation par les électrolytes introduits dans la réaction : d'après une expérience de WRIGHT et KERMAK, l'addition d'une solution de NaCl suffit à élargir les courbes de floculation du benjoin par les protéines. Il s'agit sans doute de combinaisons chimiques entre les albumines et les électrolytes, d'où une altération des propriétés électriques des albumines originelles.

B) *Cas de deux ou de plusieurs protéines.* — C'est le cas de tous les L. C. R. pathologiques. Leurs zones de floculation souvent très étendues doivent être considérées comme formées par la juxtaposition de diverses zones de précipitation élémentaires. On peut encore distinguer ici deux cas, suivant que les petites

zones de floculation juxtaposées sont dues à un même mécanisme physico-chimique, ou au contraire chacune à un mécanisme différent.

a) *Les zones de précipitation juxtaposées sont dues à un seul mécanisme.* — Si les floculations aux pHi de deux protéines se produisent dans deux tubes voisins, elles pourront se fusionner en une zone de floculation unique. D'après la courbe des pH de la figure 1, il en sera ainsi, chaque fois qu'une zone de précipitation au pHi de la sérumglobuline (pH 5,4) apparaît à côté de la floculation habituelle au pHi de la sérine (pH 4,7). On peut observer aussi la juxtaposition de deux (ou plusieurs) zones de précipitation par neutralisation de charge. Nous croyons en particulier à l'existence de ce phénomène dans la grande zone de précipitation « à droite » de la méningite tuberculeuse. Dans la première partie de cette zone, (tubes 8 à 10), où le pH est encore relativement élevé, les charges électriques des protéines sont faibles ; mais une charge positive suffisante est néanmoins obtenue par suite de leur concentration relativement forte. Dans la deuxième moitié de la zone (tubes 11 à 15), le pH est plus bas, donc la charge électrique des protéines plus forte ; cependant la charge positive globale sera restée sensiblement la même que précédemment, à cause de la concentration plus faible de ces mêmes protéines. C'est là encore une conséquence de cet effet antagoniste entre l'abaissement simultané du pH et de la concentration dans les tubes.

b) *Les zones de précipitation juxtaposées sont dues à des mécanismes différents.* — Toutes les combinai-

sons sont ici possibles : on en trouvera de nombreux exemples dans les courbes de floculation de L. C. R. pathologiques, que nous analysons plus loin. Des zones de précipitation par neutralisation de charge pourront s'accoler à des zones de floculation au pH_i ou s'intercaler entre deux précipitations au pH_i , etc.

II. — Les phénomènes de protection dans la réaction du benjoin colloïdal

La protection conférée par les albumines à des colloïdes lyophobes contre la floculation par les électrolytes est à l'origine même des réactions colloïdales du L. C. R. Pour la réaction de l'or colloïdal, on se plaît encore souvent à opposer le rôle protecteur des albumines au rôle floculant des globulines ; dans la réaction d'Emanuel, on fait usage, pour les dilutions successives du L. C. R., d'une solution salée capable de précipiter à elle seule la gomme-mastic. Il ne saurait être question, pour la réaction du benjoin de phénomènes de protection contre les électrolytes : les expériences de GUILLAIN, LAROCHE et MACHEBŒUF (19), l'absence habituelle de floculation dans le tube témoin prouvent suffisamment que les électrolytes introduits dans la réaction sont incapables de précipiter à eux-seuls le benjoin colloïdal. Mais on observera très souvent des zones de protection contre la floculation par les protéines. Cette protection est réalisée par deux mécanismes essentiellement distincts : une première protection par changement de signe du benjoin, sous l'influence d'un excès de protéine positive, protection

vraie, dans le sens où on l'entend habituellement ; une protection, apparente celle-là, par le pH.

La protection du benjoin par changement de signe est exceptionnelle. Elle ne s'observe pas dans les réactions typiques, caractéristiques de l'état normal ou d'un état pathologique bien déterminé. Tout au plus peut-on en soupçonner l'existence dans certaines courbes atypiques, en particulier des floculations discontinues réalisées par des L. C. R. de tumeurs cérébrales ou d'abcès du cerveau.

La protection du benjoin par le pH, plus précisément par des valeurs élevées du pH, est au contraire très fréquente. L'intérêt de l'alcalinité du L. C. R. pour les phénomènes de protection dans les réactions colloïdales a été noté pour la première fois par PRESSER et WEINTRAUB (40). C'est essentiellement une protection contre la floculation au point isoélectrique. Toute floculation est rendue impossible, tant que le pH dépasse le pH_i des protéines du L. C. R. Il en est ainsi, en particulier, dans la zone gauche d'une réaction normale. Accessoirement le pH peut protéger aussi le benjoin contre une précipitation par neutralisation de charge : si par les dilutions successives du L. C. R., le pH diminue beaucoup moins vite que la concentration, il viendra s'opposer à la réalisation d'une charge positive suffisante par les protéines.

Aux phénomènes de protection s'apparente la sensibilisation du benjoin par les albumines contre la floculation par les électrolytes. Elle apparaît chaque fois que des albumines positives se trouvent à des concentrations trop faibles pour faire floculer le benjoin. Il

y a néanmoins dans ces conditions un début de décharge des particules colloïdales, d'où précisément la sensibilisation envers les électrolytes. Ce phénomène très banal s'observe par exemple dans toutes les zones droites, où le benjoin ne floccule pas.

III. — Des courbes discontinues de précipitation du benjoin colloïdal par le liquide céphalo-rachidien

Les courbes franchement discontinues sont une des particularités de la réaction du benjoin colloïdal ; elles ne s'observent pas avec la même netteté dans la réaction de l'or ou de la gomme-mastic. Le phénomène doit être mis sur le compte de la large zone de pH explorée par la réaction du benjoin. Il résulte du libre jeu, à l'intérieur de cette zone de pH, des multiples mécanismes de précipitation et de protection. Précipitation au pH_i d'albumines réelles ou virtuelles, précipitation par neutralisation de charge, protection par le pH, exceptionnellement par changement de signe, se juxtaposant en combinaisons variables à l'infini, au hasard des pH et des variations qualitatives et quantitatives des albumines. L'étude ne peut en être faite que séparément pour chaque cas particulier.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LES COURBES DE PRÉCIPITATION DU BENJOIN COLLOÏDAL PAR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN NORMAL

La précipitation dans les tubes 7 et 8 par le L. C. R. normal est une floculation au pH_i de la sérumalbumine. En réalité, nos mesures de pH par la méthode électrométrique ne nous ont jamais donné dans le tube 7 le pH_i exact de la sérine (pH 4,7). Nous avons constamment obtenu des valeurs un peu inférieures, autour de 4,45. On pourrait donc penser à première vue, qu'il ne s'agit pas d'une précipitation au pH_i , mais d'une floculation par neutralisation de charge un peu en dessous du pH_i . Mais les déplacements apparents du pH_i dans des milieux riches en électrolytes sont un fait bien connu: d'après MICHAELIS, les sels déplacent l'optimum de floculation en se combinant aux albumines et en exerçant ainsi une action sur la charge électrique de ces albumines. D'ailleurs

il suffit que le pH soit compris à l'intérieur de la zone isoélectrique de la sérine, pour que la floculation puisse se produire. Les petites variations de la zone normale de précipitation en degré et en étendue sont dues à de petits déplacements de pH: un nombre plus ou moins grand de tubes se trouve compris plus ou moins complètement à l'intérieur de la zone isoélectrique de la sérine. Il n'apparaît pas de floculation par la sérumglobuline, à cause de sa concentration trop faible dans le L. C. R. normal.

Dans la zone gauche le benjoin est protégé par le pH. Dans ces tubes, la concentration du L. C. R. est relativement forte, d'où un effet tampon assez accusé; après addition du benjoin, le pH reste élevé, et avant le tube 7 ou 8 l'acidité du benjoin n'est pas suffisante pour l'abaisser vers 4,7. Dans la zone droite, la sérine a pris une charge positive; mais le benjoin est protégé contre une floculation par neutralisation de charge, par suite de la faible quantité d'albumine présente. Les particules de benjoin ont donc une charge négative des deux côtés de la zone de précipitation.

Ces conclusions sont confirmées en tous points par une expérience de WRIGHT et KERMAK (53), qui ont réalisé avec un L. C. R. normal toute une série de réactions du benjoin colloïdal en changeant le pH par addition de soude ou d'acide chlorhydrique.

Nous joindrons à la courbe de floculation normale l'étude de quelques réactions atypiques, qui sont produites le plus souvent par des L. C. R. de composition sensiblement normale.

On observe fréquemment des déplacements de la zone normale de précipitation vers la gauche; au lieu de se produire dans les tubes 7 et 8, la floculation se fait dans les tubes 6 et 7, ou parfois même 5 et 6. Nous avons pu établir que ces déplacements sont sous la dépendance de variations de pH. Au lieu que le pHi de la sérumalbumine soit atteint seulement dans le tube 7, il l'est dès le tube 6 ou même le tube 5. C'est ainsi que pour un L. C. R. de composition normale (globuline: 0; albumine: 0,22; cytologie: 0,7 lymphocyte au mm³), qui donnait une précipitation dans les tubes 6 et 7, nous avons obtenu l'échelle de pH suivante:

Tubes	1	2	3	4	5
pH	7,20	6,90	6,35	5,60	5,05
Tubes	6	7	8....		II.....
pH	4,45	4,00	3,90		3,90

Nous connaissons déjà les multiples facteurs susceptibles d'influencer ces pH: réserve alcaline et pH du L. C. R., acidité du benjoin et éventuellement de la solution salée, eux-mêmes sous la dépendance d'une foule de conditions plus ou moins bien déterminées. Rien d'étonnant donc que le plus souvent on ne puisse assigner de cause précise à ces variations de pH. En tout cas — et nous insistons de nouveau sur ce point — nous n'avons jamais réussi à les mettre au compte d'un état pathologique quelconque. La persistance de la précipitation au pHi de la sérine malgré une concentration en albumine toute différente des

conditions habituelles, ne s'explique que par l'indépendance relative de la précipitation au pH_i vis-à-vis de la concentration en protéine.

Une autre forme atypique attribuable à des variations de pH est celle, où il ne se produit de précipitation dans aucun des tubes. Dans ce cas l'échelle des pH est déplacée de telle sorte, que le pH_i de la sérumalbumine n'est atteint que dans le tube 9 ou 10. Par exemple avec un L. C. R. de composition normale, qui ne donnait aucune précipitation du benjoin, nous avons obtenu les pH suivants :

Tubes	1	2	3	4	5
pH	8,30	8,05	7,50	6,75	6,35
Tubes	6	7	8	9....13....	
pH	5,75	4,90	4,55	4,15	3,90

et nous avons pu vérifier ces déplacements de pH pour une vingtaine de L. C. R. donnant une réaction du même type. On n'observe pas, dans ce cas, un déplacement de la zone normale de floculation vers la droite: la concentration de la sérine dans le tube 9 ou 10 est insuffisante à précipiter le benjoin. Une zone de précipitation exclusive dans les tubes 9 et 10 ne peut être produite que par un L. C. R., qui outre une quantité d'albumine augmentée, donne une série atypique de pH. Nous l'avons observé pour un L. C. R. qui avait une albuminose totale de 0,47. Pour ces déplacements de l'échelle de pH vers l'alcalinité, nous croyons devoir incriminer une augmentation de la réserve alcaline du L. C. R.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOIDAL AVEC LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN DES MÉNINGITES A LIQUIDE CLAIR (Méningite tuberculeuse en particulier)

Cette étude se place logiquement après celle de la précipitation du benjoin par le L. C. R. normal; l'analyse chimique ne décèle le plus souvent dans la méningite tuberculeuse qu'une augmentation des protéines normales du L. C. R., la sérumalbumine et la sérumglobuline. Comme ces deux protéines sont également les albumines du sérum, il est logique d'attribuer avec RISER (42), BLOCH et BIEBERFELD (1), leurs variations quantitatives à une augmentation de perméabilité vasculaire au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, sous l'influence de l'inflammation méningée. Les courbes de précipitation suivantes deviennent ainsi caractéristiques de cette augmentation de perméabilité vasculaire.

La grande zone de précipitation de la *méningite tuberculeuse*, qui débute dès le tube 5 ou 6 pour s'étendre jusqu'au tube 15, s'interprète facilement d'après les dosages d'albumine et de globuline, que nous avons rapportés plus haut. La légère extension

de la précipitation vers la gauche (tubes 5 et 6) est constituée par une floculation au pHi de la sérumglobuline, qui est souvent fortement augmentée; cette précipitation au pHi est attestée par les valeurs du pH dans les tubes 5 et 6. Puis on rencontre autour des tubes 7 et 8 la floculation habituelle au pHi de la sérine. Ensuite, dans la zone droite, la floculation se produit par le mécanisme de la neutralisation des charges, Comme nous l'avons déjà indiqué, nous pensons que cette zone de floculation très large (tubes 9 à 15) est constituée en réalité par la juxtaposition de deux zones de précipitation par neutralisation de charge. On peut s'étonner à juste titre de la persistance de la floculation dans les derniers tubes, où les albumines se trouvent à des dilutions extrêmes. Elle s'explique par l'hyperalbuminose considérable des L. C. R. de méningite tuberculeuse, et surtout par la valeur très basse du pH dans ces tubes: ces pH ont pour effet d'accroître à la fois les charges positives des albumines et la sensibilité du benjoin à la floculation par les électrolytes. Le rôle précipitant des sels est ainsi beaucoup plus grand dans les derniers tubes.

Toutes conditions de pH restant identiques, la largeur de cette grande zone de floculation de la méningite tuberculeuse est susceptible de varier suivant la quantité de protéines présentes. Si la sérumglobuline n'est que peu augmentée, on peut observer l'absence floculation au pHi de cette protéine; la précipitation ne débute alors que dans le tube 7 ou 8. Si l'hyperalbuminose totale est moins importante, la floculation fera défaut dans les derniers tubes, où la concentra-

tion en albumine devient insuffisante. La précipitation du benjoin dans les tubes 7 et 8 par L. C. R. normal peut être considérée comme le terme ultime du rétrécissement bilatéral d'une zone de floculation de méningite tuberculeuse, lorsque la sérumalbumine et la sérumglobuline tendent vers leur valeur normale. Ces variations dans l'étendue de la zone de floculation peuvent encore être perturbées par des changements de pH, qui ont pour effet de déplacer les diverses précipitations de leur place normale dans la série des tubes. Ainsi pour un L. C. R. de méningite tuberculeuse, où l'analyse chimique avait pourtant montré la présence de globuline et où la floculation ne débutait qu'au tube 7, nous avons trouvé dans ce tube un pH de 5,35 (pHi de la sérumglobuline).

Plus rarement, on observe dans la méningite bacillaire des précipitations dans la zone gauche de la réaction. Il en était ainsi dans un cas de méningite tuberculeuse rapporté par GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE (18). La réaction était de la forme: III 100 222 222 200. Cette précipitation à gauche ne peut être attribuée qu'à la présence de globulines anormales, à pHi très élevé. Conformément à des conceptions que nous précisons plus loin, nous attribuons ces globulines à une atteinte nerveuse, parenchymateuse, à côté de l'inflammation méningée. Et effectivement, l'autopsie montra dans ce cas l'existence de granulations tuberculeuses dans la substance cérébrale.

Plus rarement encore, les L. C. R. de méningite tuberculeuse donnent des précipitations simultanées

dans les zones droite et gauche, mais avec absence de la floculation dans les tubes 7 et 8, réalisant ainsi une courbe de la forme: 002 222 000 002 220. Il faut incriminer vraisemblablement dans ce cas la présence de globulines anormales, conjointement avec un déplacement dans l'échelle de pH, qui explique seule l'absence de la précipitation habituelle dans les tubes 7 et 8. Nous n'avons d'ailleurs pas eu l'occasion d'analyser personnellement les conditions de floculation de tels liquides.

Les autres méningites à liquide clair donnent, soit des zones de précipitation semblables à celle de la méningite tuberculeuse, soit fréquemment encore des zones plus réduites, à cause d'une hyperalbuminose moins considérable. On observe très souvent un élargissement bilatéral et symétrique de la zone de floculation normale, réalisant l'aspect suivant: 000 022 222 200 000. Cette courbe est obtenue par la juxtaposition de trois précipitations élémentaires: précipitation au pHi de la sérumglobuline, puis floculation au pHi de la sérumalbumine, enfin une petite zone de précipitation par neutralisation de charge; cette dernière ne se prolonge pas plus loin à droite, à cause de la faible quantité d'albumine présente.

Les L. C. R. troubles et louches provenant de méningites purulentes sont impropres à la réaction du benjoin colloïdal. En effet, l'action des protéines du L. C. R. y est perturbée par celle de toutes les albumines abandonnées par les leucocytes lysés, et par le sang plus ou moins hémolysé, qu'il peut contenir.

CHAPITRE III

LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOÏDAL AVEC LES LIQUIDES CÉPHALO-RACHIDIENS DES SYPHILITIQUES

La réaction du benjoin colloïdal avec les L. C. R. des syphilitiques se caractérise essentiellement par les floculations dans la zone gauche. Elle est donc en rapport avec la présence de globulines anormales, à pHi élevé. D'ailleurs les réactions des globulines (NONNE, WEICHBRODT, PANDY, etc.) sont le plus souvent nettement positives dans la syphilis de l'axe cérébrospinal et de ses enveloppes. Elles sont encore confirmées par la détermination précise des globulines dans les L. C. R. des syphilitiques (RUBINSTEIN et SAPHANOVITSCH (43), KAFKA et SAMSON (22)). TARGOWLA (48) note qu'il n'a jamais observé la réaction du benjoin colloïdal positive chez un syphilitique en l'absence de globulines, et il pense même avoir observé un parallélisme assez net entre l'intensité de cette réaction et celle de la réaction de Pandey ; ayant constaté de plus chez deux malades non syphilitiques un benjoin colloïdal négatif, malgré la présence de globulines, il en conclut dans la syphilis cérébrospinale à la présence d'albumines spéciales quant à leur charge électrique. Il est remarquable de voir ainsi les cons-

tations cliniques venir corroborer les hypothèses physico-chimiques.

L'origine de ces globulines anormales est intéressante à préciser. Elles ne peuvent être attribuées simplement à l'inflammation méningée ; celle-ci a uniquement pour effet une augmentation de la perméabilité des enveloppes cérébrospinales. Comme d'autre part perméabilité méningée est en dernière analyse synonyme de perméabilité vasculaire (RISER (42)), elle ne pourrait donner lieu qu'à un déversement des albumines sériques normales dans le L. C. R. Ces globulines ne sont pas non plus un produit de sécrétion leucocytaire, car leur quantité est largement indépendante de l'intensité de la réaction cytologique. Elles proviennent donc vraisemblablement de l'atteinte du parenchyme nerveux lui-même. C'est dans ce sens qu'une réaction nettement positive est en rapport avec une syphilis nerveuse évolutive et non avec des lésions cicatricielles fixées, et que la constatation d'une précipitation intense dans la zone gauche acquiert ainsi une certaine valeur pronostique. Les constatations anatomopathologiques, en particulier dans la paralysie générale, viennent encore à l'appui de cette opinion.

La réaction du benjoin dans la paralysie générale.
La grande zone de floculation du benjoin avec le L. C. R. des paralytiques généraux (du tube 1 jusqu'au tube 9) peut se dissocier de la façon suivante : dans toute la zone à gauche du tube 7 la floculation est produite par des globulines à pHi élevé. La juxtaposition des précipitations aux pHi des différentes globulines

présentes dans la p. g. (euglobulines, pseudoglobulines) suffit déjà à expliquer dans une grande mesure la formation d'une zone continue de floculation. Il faut y ajouter une nouvelle zone élémentaire de pré-

cipitation due à la valeur élevée du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine euglobuline}}$.

Peut-être la valeur élevée du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{globuline}}$

crée-t-elle encore une semblable zone de floculation entre les pHi des euglobulines et des autres globulines présentes? La précipitation dans les tubes 1 et 2, causée par une globuline à pHi très élevé, autour de $\text{pH} = 7,80$, est caractéristique dans une certaine mesure de la p. g., mais seulement à condition que l'hyperalbuminose totale reste peu élevée. A cette zone de floculation par les globulines vient s'ajouter dans les tubes 7 et 8 la précipitation normale au pHi de la sérumalbumine. Puis celle-ci se prolonge encore un peu à droite par une petite zone de floculation par neutralisation de charge. Comme la sérine n'est pas augmentée dans la p. g., cette précipitation doit être attribuée surtout à l'action des globulines. Mais celle-ci ne se prolonge jamais jusque dans les derniers tubes : malgré la présence de protéines à pHi élevé, la charge positive globale reste faible, à cause de l'hyperalbuminose peu considérable de la p. g. Les particules de benjoin gardent ainsi leur charge négative dans la partie droite de la réaction.

Ces conclusions sont confirmées par les expériences de WRIGHT et KERMAK (53), qui pratiquèrent avec

un L. C. R. de p. g. diverses réactions du benjoin colloïdal, en modifiant le pH par addition de soude ou d'acide chlorhydrique. La précipitation s'arrête très nettement à $\text{pH} = 7,8$ et ne va jamais au delà. Pour les pH plus acides, il y a toujours une zone de précipitation du benjoin avec des concentrations convenables en L. C. R. La zone de floculation due au globulines anormales a d'ailleurs une allure toute différente de celle produite par les constituants normaux du L. C. R. Notons aussi à ce propos qu'un mélange à parties égales d'un liquide de p. g. et d'un liquide normal se comporte comme une simple dilution du L. C. R. de p. g. (P. MARIE, BOUTTIER et IORGULESCO (28)).

La réaction du benjoin colloïdal avec les L. C. R. des syphilitiques en dehors de la p. g. — Les aspects sont ici beaucoup plus polymorphes, une même affection étant capable de réaliser des courbes diverses, notamment suivant son potentiel évolutif.

Dans le *tabès fixé* on observe généralement un clocher de précipitation isolée dans la zone gauche, associé à la floculation normale dans les tubes 7 et 8: 012 100 210 000 000. La précipitation dans les tubes 1, 2, et 3 se produit au pH_i d'une ou plusieurs globulines, que l'analyse chimique permet de retrouver dans les L. C. R. de tabès. A cause de la valeur basse

globuline
du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$, cette précipitation reste isolée

et ne se raccorde pas par une zone continue avec la floculation au pH_i de la sérine, dans les tubes 7 et 8.

D'autre part, la précipitation ne dépasse pas le tube 8, à cause de l'albuminose totale peu considérable. Dans le *tabès évolutif*, la courbe de floculation tend à prendre le type p. g. Suivant le degré évolutif, c'est-à-dire suivant l'ordre de grandeur des modifications des globulines, on peut observer tous les types intermédiaires. C'est ce qui explique le polymorphisme habituel de la réaction du benjoin colloïdal dans le tabès.

Les courbes de précipitation de la *syphilis cérébrale* sont intermédiaires entre celles du tabès et de la p. g. On notera souvent par exemple le type suivant: 122 202 222 100 000. Ces courbes sont en accord avec les dosages d'albumine et de globuline, que nous rapportons plus haut. On remarquera en particulier la prolongation constante de la floculation au delà du tube 8; elle correspond à une précipitation par neutralisation de charge, et doit être mise en rapport avec l'hyperalbuminose considérable de la syphilis cérébrale, supérieure à celle de la p. g.

Dans les *réactions méningées de la syphilis secondaire et tertiaire* on observe des précipitations d'aspect divers dans la zone gauche et souvent des prolongations de la floculation dans la zone droite. Dans la syphilis secondaire, même en l'absence de tout signe clinique de méningite, on note parfois la courbe de précipitation de la p. g., attestant ainsi, par la présence massive de globulines, l'atteinte précoce et profonde du système nerveux central.

Il est curieux d'observer comme les constatations cliniques viennent souvent appuyer les hypothèses physico-chimiques. C'est ainsi que dans la réaction de

type syphilitique, elles viennent différencier la précipitation à proprement parler syphilitique dans les tubes 2 et 3, de la floculation normale dans les tubes 7 et 8. TARGOWLA (50) rapporte que la réactivation amène souvent une précipitation dans les tubes 2 et 3, alors qu'auparavant le liquide donnait une courbe de floculation normale. Inversement le traitement spécifique vient souvent dissocier les deux zones de précipitation, lorsqu'elles sont juxtaposées, comme dans une syphilis cérébrale, rapportée par TARGOWLA :

222	222	222	22I	000
I22	IO2	222	000	000
OII	000	22I	000	000

Quelquefois même le traitement spécifique agit sur une seule zone. LÉCHELLE et MOUQUIN (25) ont signalé les mêmes effets du traitement antisypilitique

CHAPITRE IV

LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOIDAL DANS LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX NON SYPHILITIQUES

Nous réunissons dans ce chapitre toutes les affections du système nerveux autres que la syphilis et les méningites aiguës, susceptibles de donner une courbe anormale de précipitation avec le benjoin colloïdal. Elles ont d'ailleurs toutes un lien commun, à savoir les modifications de l'albuminose du L. C. R.

La sclérose en plaques se caractérise par des précipitations diverses dans la zone gauche, ressemblant soit au type syphilitique sub-aigu, soit à la courbe d'un tabès fixé. Ces floculations à gauche proviennent des globulines anormales, dont l'analyse chimique montre la présence dans les L. C. R. de sclérose en plaques. La quantité de globuline reste d'ailleurs

faible et le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ assez bas; donc la

zone de floculation à gauche ne se relie pas par une zone continue avec la précipitation normale dans les tubes 7 et 8. Celle-ci se prolonge habituellement dans les tubes 9 et 10; et cette floculation par

neutralisation de charge est due à la petite augmentation de l'albuminose totale.

Dans *les tumeurs cérébrales et médullaires* la réaction du benjoin colloïdal est très polymorphe. On a pu parler fort justement à ce propos de l'anarchie du benjoin. Si c'est l'atteinte méningée qui prédomine, avec augmentation quantitative de la sérumalbumine et de la sérumglobuline, on observera surtout des précipitations par neutralisation de charge dans la zone droite; si c'est au contraire l'atteinte du parenchyme nerveux qui est prépondérante, la présence de globulines anormales se traduira par des floculations du benjoin dans la zone gauche. Le phénomène nous semble particulièrement net dans deux cas de tumeurs cérébrales, rapportés par GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE (18). Dans un premier cas, l'albuminose totale était de 0 gr. 56 et les réactions de Pandy et de Weichbrodt toutes deux positives; la réaction du benjoin colloïdal était de la forme: 112 202 222 211 000. Dans un deuxième cas, la réaction de Pandy était positive, mais la réaction de Weichbrodt négative; la courbe de précipitation avait la forme: 000 002 022 222 200. On voit ici très nettement, dans le premier cas, la précipitation à gauche coïncider avec les réactions des globulines (Pandy +, Weichbrodt +). Dans le deuxième cas, la réaction de Pandy seule décèle la présence de la sérumglobuline, qui précipite le benjoin dans le tube 6. L'albuminose totale plus importante dans le deuxième cas (1 gr. 25 au lieu de 0 gr. 56) explique que la courbe de précipitation s'y prolonge plus loin à droite que dans le cas n° 1.

GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE (17) ont rencontré aussi très souvent dans les tumeurs cérébrales des réactions caractérisées par deux zones de précipitation à droite et à gauche, mais avec absence de la précipitation normale dans les tubes 7 et 8. Ces courbes étaient par exemple de la forme: 012 222 000 022 222. Outre l'effet simultané de la présence de globulines anormales et de l'hyperalbuminose totale, il faut incriminer ici, soit des modifications de pH, déplaçant vers la gauche la précipitation au pH_i de la sérine, soit une véritable protection par excès d'albumine dans la zone intercalaire de non-précipitation; on connaît bien en effet, l'hyperalbuminose souvent très considérable des L. C. R. de tumeur cérébrale. Notons aussi que la constatation fréquente d'une dissociation albumino-cytologique coïncidant avec un taux élevé de globulines, constitue un argument précieux contre une origine leucocytaire de ces globulines.

Des réactions du benjoin colloïdal dans les cas de tumeurs cérébrales et médullaires, il faut rapprocher les courbes de floculation obtenues avec les L. C. R. *xanthochromiques*. On observe des précipitations très étendues, avec les mêmes diversités morphologiques. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE insistent particulièrement sur la fréquence de la floculation dans la zone gauche; mais les précipitations dans la zone ménagée y sont peut-être encore plus importantes. D'après GUILLAIN et ses collaborateurs (16), le chauffage atténue cette floculation dans la zone syphilitique; ce n'est qu'un cas particulier de l'action de la

chaleur sur la réaction du benjoin colloïdal [DUHOT et CRAMPON (7)].

Même diversité d'aspects dans la réaction du benjoin colloïdal avec les L. C. R. d'*abcès du cerveau*. La participation simultanée des méninges et du parenchyme nerveux dans le processus pathologique explique bien ces floculations très étendues, qui se caractérisent particulièrement par leur fréquence dans la zone droite.

Nous ne pouvons que mentionner les innombrables maladies infectieuses susceptibles d'avoir une localisation prédominante ou accessoire sur le système nerveux et ses enveloppes: encéphalites, poliomyélite, diphtérie, spirochétose ictéro-hémorragique, méli-tococcie, etc. Ces infections peuvent de façon plus ou moins constante modifier la courbe de précipitation du benjoin colloïdal. Une atteinte méningée prédominante, donne les réactions des méningites à liquide clair. L'atteinte du parenchyme, avec présence de globulines anormales, se traduira toujours par des floculations du benjoin dans la zone gauche.

Nous arrêtons là l'examen des courbes de floculation du benjoin colloïdal par les L. C. R. normaux ou pathologiques. Nous n'avons peut-être pas étudié tous les aspects des courbes de précipitation, mais ils se ramènent tous à quelques types généraux, que nous avons analysés. En tout cas, le lecteur se sera rendu compte comment on peut, en fonction du pH et des protéines présentes, interpréter n'importe quelle réaction du benjoin colloïdal, et il saura en faire l'application à chaque cas particulier.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

SPÉCIFICITÉ DE LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOÏDAL

A l'origine toutes les réactions colloïdales du L. C. R. étaient destinées au diagnostic de la syphilis; on espérait éviter ainsi les difficultés techniques réelles de la pratique de la réaction de Wassermann avec le L. C. R., de même que dans le sérodiagnostic de la syphilis les réactions de floculation (du type Kahn ou Sachs-Georgi) ont tendance à venir supplanter actuellement les réactions d'hémolyse classiques. La réaction du benjoin colloïdal ne fait pas exception à cette règle: GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE (15) eux-mêmes ont proposé une réaction simplifiée, tout spécialement destinée au diagnostic de la syphilis du névraxe.

La précipitation du benjoin dans la zone gauche de la réaction était tenue pour caractéristique de la syphilis (« zone syphilitique »). La réaction syphilitique souvent dite « positive », fut elle-même dissociée: on distingua un type p. g., un type tabès évolu-

tif, un type tabès fixé, un type syphilis cérébro-médullaire. Puis l'attention fut attirée sur les courbes anormales de floculation dans des affections autres que la syphilis. On reconnut d'abord l'extension de la précipitation vers la droite dans la méningite tuberculeuse, et cette zone droite reçut l'appellation de zone méningée. Les observations de floculation du benjoin dans la zone gauche au cours de la sclérose en plaques vinrent porter la première atteinte au dogme de la « zone syphilitique ». La réaction du benjoin avec les L. C. R. de tumeurs cérébrales montra des précipitations diverses dans les zones droite et gauche, fait bientôt confirmé pour un grand nombre d'affections neurologiques. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE (18) eux-mêmes firent le procès des divers types syphilitiques de la réaction, en écrivant: « La réaction du benjoin colloïdal positive indique que le sujet est atteint de syphilis, et non pas d'une forme clinique spéciale de syphilis ». Les mêmes courbes de floculation sont signalées dans des affections très diverses: ainsi la forme 012 222 000 222 100 est notée successivement dans la méningite tuberculeuse (16), dans les tumeurs cérébrales (17), et dans les méningites syphilitiques (25). Et RISER (42) résume bien toutes les incertitudes qui se dégagent de ces constatations purement cliniques, en écrivant: « La précipitation du colloïde dans la zone syphilitique s'observe dans une foule d'affections: tumeurs cérébrales et médullaires, cysticercose du névraxe, poliomyélite, zona à la phase aiguë, sclérose en plaques, méningites purulentes, tuberculeuses ou non, réactions mé-

ningées aseptiques provoquées ou spontanées aussitôt que le taux de l'albumine dépasse 4 gr. pour 1000... On a établi des courbes de précipitation spéciales du type paralysie générale, méningitique purulent, tuberculeux, syphilitique, en étudiant la précipitation du benjoin dans les 10 ou 15 premiers tubes; en réalité ce sont des *distinctions qui sont parfois un peu subtiles* ».

Ces contradictions apparentes s'expliquent aisément, si, abandonnant le terrain purement clinique, on considère le mécanisme physico-chimique de la floculation. La réaction du benjoin colloïdal ne peut être plus spécifique que le syndrome humoral, qui la conditionne. Or, à cet égard, les possibilités de l'organisme sont extrêmement limitées. Pourvu que deux forces agressives s'exercent au même point, avec la même intensité et suivant les mêmes modalités, la réaction de l'organisme sera identique et se traduira par l'apparition des mêmes modifications humorales.

La spécificité du benjoin colloïdal doit donc être envisagée par rapport aux facteurs essentiels qui conditionnent la floculation, à savoir le pH et les albumines. Nous ne dirons que peu de choses du pH. Nous savons déjà que ses variations sont étrangères à tout processus pathologique; elles interviennent donc seulement comme causes d'erreurs, susceptibles de gêner l'interprétation correcte des courbes de floculation.

La dépendance étroite entre les courbes de floculation et les albumines du L. C. R. nous semble bien établie par toutes les notions que nous avons rappor-

tées plus haut. A vrai dire, cette hypothèse n'a jamais cessé d'être contestée, et beaucoup font encore observer avec J. KISS (24), que si les courbes semblent bien déterminées par les albumines dominantes, il n'y a pourtant pas concordance absolue avec les résultats des dosages d'albumine et de globuline. Mais la réponse à ces objections est vraiment trop facile. Les méthodes de dosage habituellement employées ne rendent compte que bien imparfaitement des variations quantitatives des protéines, et pas du tout des modifications qualitatives des globulines, dont nous connaissons toute l'importance. Pour nous, nous estimons qu'en possession de toutes les données numériques nécessaires (valeur des pH, charge électrique du benjoin pour chaque pH, quantité et espèces d'albumines présentes, charge électrique des albumines pour chaque pH), nous pourrions tracer la courbe de précipitation du benjoin par un L. C. R., sans même exécuter la réaction du benjoin colloïdal. Il est vrai que ce ne serait point une simplification de la méthode, et d'ailleurs nous n'en sommes pas encore là. Mais les interprétations que nous avons pu donner des courbes de floculation, en nous basant sur les dosages encore bien imparfaits des protéines, prouvent la possibilité de telles prévisions, et leur intérêt théorique est bien certain.

La spécificité de la réaction du benjoin colloïdal est donc celle des albumines du L. C. R., qui n'est pas très étroite. Les aspects les plus caractéristiques des courbes de floculation résultent de la présence de globulines anormales, dont l'apparition est un phéno-

mène relativement banal. RISER a observé des précipitations dans la zone « syphilitique » dès que l'albuminose dépasse 4 gr. pour 1.000; probablement les fortes hyperalbuminoses ne sont réalisables qu'avec le concours d'une destruction de parenchyme nerveux, libérant des globulines. RUBINSTEIN et STAPHANOVITCH (43) rapportent que la réaction de Pandy devient positive dès que l'albuminose totale dépasse 0 gr. 35, ce que nous attribuerions volontiers à l'augmentation de la sérumglobuline, à laquelle la réaction de Pandy nous semble particulièrement sensible; les mêmes ont trouvé par l'analyse chimique des euglobulines dans toutes les hyperalbuminoses un peu fortes.

L'ancienne distinction en deux zones mérite d'être conservée, mais à condition d'en préciser la signification. La zone « syphilitique » doit son nom à la fréquence particulière des précipitations à gauche dans la syphilis du névraxe. Pour nous, la floculation du benjoin dans la zone gauche est symptomatique de l'apparition de globulines anormales dans le L. C. R. Elle mériterait donc plutôt d'être appelée « zone des globulines », ou mieux encore « zone parenchymateuse », puisque les globulines sont la signature de l'atteinte du parenchyme nerveux. Elle se différencie aussi au point de vue physico-chimique: la floculation du benjoin s'y fait à peu près exclusivement aux pHi de protéines réelles ou virtuelles, sauf peut-être pour

globuline

des valeurs très élevées du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$.

La zone droite pourra conserver l'appellation de « zone méningée », à condition d'élargir le sens que l'on attache habituellement à ce terme, d'y comprendre toute augmentation de la perméabilité méningée. Cette hypothèse est en accord avec le mécanisme de la floculation du benjoin dans la zone droite. Elle s'y fait uniquement par la neutralisation des charges. Comme c'est également la zone des dilutions élevées, cette précipitation n'est réalisable que par une protéine capable de subir des augmentations quantitatives considérables: seule la sérumalbumine remplit ces conditions. Par opposition avec la « zone des globulines », la zone méningée devient ainsi, dans une certaine mesure, la « zone de l'albumine ».

La considération des courbes de floculation conduit ainsi à distinguer dans le syndrome humoral des affections neurologiques, un type parenchymateux et un type méningé, les deux types pouvant d'ailleurs s'assembler en combinaisons diverses pour une même affection suivant son stade évolutif où les lésions anatomo-pathologiques du cas considéré. Nous avons trouvé une première esquisse de cette classification chez WRIGHT et KERMAK (53) et chez BLOCH et BIEBERFELD (1). En France, PÉRISSON, POLLET et BRÉANT (39) ont cherché à mettre en évidence une notion un peu analogue, à savoir la discrimination des hyperalbuminoses mécaniques et inflammatoires par la proportion du fibrinogène dans le L. C. R. Mais FISCHER et BUSCH (9) viennent de donner tout récemment une mise au point intéressante de la question pour la réaction d'Emanuel. Nous en avons fait l'ap-

plication à la réaction du benjoin, et nous avons obtenu alors la classification suivante :

I. — TYPE PARENCHYMATEUX

a) Toutes les formes de syphilis du névraxe : paralysie générale, tabès, syphilis cérébrale, méningites de la période secondaire ou tertiaire.

b) Encéphalites : encéphalites infectieuses (notamment de l'enfance), parfois encéphalite épidémique.

c) Poliomyélite antérieure aiguë ; zona à la phase aiguë.

d) Sclérose en plaques.

e) Méningites à l'extrême début ou à la fin, en particulier parfois aussi méningite tuberculeuse ; réactions méningées spontanées ou provoquées à taux d'albumine élevé.

f) Cysticercose du névraxe.

g) Tumeurs cérébrales ou médullaires (d'origine inflammatoire ou néoplasies proprement dites).

h) Abscess du cerveau (plus rarement).

i) Liquide céphalo-rachidien xanthochromique.

II. — TYPE MÉNINGÉ

a) Méningites proprement dites : méningite cérébrospinale épidémique, méningites purulentes, méningite tuberculeuse.

b) Poussées méningées de diverses affections (syphilis, encéphalites et délires aigus de toute origine, poliomyélite, etc.).

c) Tumeurs cérébrales ou médullaires.

d) Abscess du cerveau.

e) Liquide céphalo-rachidien xanthochromique.

Nous voici loin de la réaction du benjoin colloïdal considérée comme méthode de diagnostic de la syphilis. C'est pourquoi l'on ne peut considérer sans quelque surprise le parallèle si souvent tenté avec la réaction de Wassermann. GUILLAIN et ses collaborateurs, BLOUQUIER DE CLARET et BRUGAIROLLES, RABEAU, TARGOWLA et bien d'autres ont consacré de multiples publications à cette question. La précipitation si fréquente du benjoin dans l'ancienne zone syphilitique fait d'ailleurs apparaître des divergences évidentes entre les deux réactions. Seuls dans les cas cliniquement certains de syphilis le parallélisme est assez accusé, les deux réactions étant surtout symptomatiques de la syphilis évolutive. La réaction du benjoin colloïdal ne peut donc viser à remplacer la réaction de Bordet-Wassermann, sa spécificité étant bien inférieure à celle de la réaction de Wassermann. Elle vient seulement en corroborer les résultats, lorsqu'à la positivité du B.-W. vient s'ajouter la précipitation du benjoin dans la zone gauche, et elle donne peut-être plus que la réaction de Wassermann des indications utiles sur le potentiel évolutif de la maladie.

Il faut donc s'insurger aussi contre les termes encore trop souvent employés de réaction « positive » et de réaction « négative ». C'est méconnaître bien gravement les multiples renseignements que l'on peut tirer d'une réaction du benjoin colloïdal, que de vouloir ainsi en juger d'un seul mot les résultats. Le laboratoire fournit seulement des résultats numériques qu'il faut savoir interpréter par rapport au syndrome humoral concomitant, et même par rapport aux cons-

tatations cliniques. A cet égard, l'interprétation des courbes de floculation est beaucoup facilitée par une classification, qui tient compte des multiples combinaisons possibles entre les modifications humorales et les courbes de précipitation du benjoin. Le tableau suivant est imité de celui que FISCHER et BUSCH (9) ont proposé tout récemment pour la réaction de la gomme-mastic.

On peut distinguer quatre groupes de réactions :

I. — Réactions colloïdales du type parenchymateux — réactions syphilitiques (Wassermann et autres) positives — cellules et albumine plus ou moins augmentées :

Affections syphilitiques du système nerveux central (paralysie générale, tabès, syphilis cérébrale, méningites syphilitiques).

II. — Réactions colloïdales du type parenchymateux — réactions syphilitiques négatives — cellules et albumine plus ou moins augmentées :

Diverses affections organiques du système nerveux central (encéphalites, sclérose en plaques, poliomyélite, tumeurs cérébrales et médullaires);

Parfois aussi certaines affections syphilitiques : tabès fixé, hérédo-syphilis nerveuse, c'est-à-dire affections parasymphilitiques séro-négatives ;

Plus rarement méningites diverses à leur début, abcès du cerveau, liquide céphalo-rachidien xanthochromique.

III. — Réactions colloïdales du type méningé — réactions syphilitiques négatives — forte augmentation des cellules et de l'albumine :

Méningites d'étiologie diverse ; réactions méningées (syndrome d'hyperperméabilité méningée) ;

Parfois abcès du cerveau ;

Plus rarement tumeurs cérébrales ou médulaires.

IV. — Réactions colloïdales du type méningé — réactions syphilitiques négatives — albumine fortement augmentée, cellules peu augmentées (dissociation albumino-cytologique) ; xanthochromie, coagula de fibrine : liquide céphalo-rachidien xanthochromique.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DU BENJOIN COLLOÏDAL ET LES AUTRES RÉACTIONS COLLOÏDALES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Lorsque GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE proposèrent en 1920 la réaction du benjoin colloïdal pour suppléer aux autres réactions colloïdales déjà connues, ils obéissaient essentiellement à des préoccupations d'ordre pratique: il s'agissait d'obtenir un colloïde suspensoïde facile à préparer et toujours identique à lui-même. Ils ne pouvaient guère se douter à ce moment qu'ils créaient en même temps une réaction hautement individualisée par son mécanisme physico-chimique. Notre comparaison sera bornée aux réactions de l'or colloïdal et de la gomme-mastic, qui restent avec la réaction de GUILLAIN à peu près les seules employées, malgré la multitude d'autres réactions imaginées (réactions de Kirchberg, de Targowla, de Kafka, de Takata-Ara, de Benedek-Thurzo; etc.).

La caractéristique essentielle de la réaction du benjoin colloïdal nous semble constituée par la large zone de pH, qu'elle explore. C'est elle qui permet à chaque protéine d'avoir sa précipitation véritablement spéci-

fique au point isoélectrique ; c'est elle aussi qui permet la mise en œuvre des autres mécanismes de floculation, aux pH_i d'albumines virtuelles ou par neutralisation des charges électriques. La réaction du benjoin colloïdal fait ainsi appel à des processus de floculation faciles à comprendre ; seules les combinaisons si variables de ces différents mécanismes de précipitation sont la cause de son apparente complexité. Notons ici que J. KISS (24) a obtenu des courbes de floculation tout à fait identiques à celles de la réaction du benjoin, en ajoutant des acides (ions H^+) aux tubes de la réaction de l'or colloïdal ; la différence essentielle entre la réaction de Guillain et les autres réactions colloïdales est donc bien constituée par les variations du pH .

L'intérêt de l'exploration d'une grande zone de pH semble avoir été entièrement méconnu à l'étranger, puisqu'en Allemagne, la réaction d'Emanuel à la gomme-mastic ne se pratique plus qu'avec la modification de JACOBSTHAL et KAFKA, où le pH dans tous les tubes est maintenu à $pH = 7$ par l'addition d'un mélange tampon, dénommé « Normosal » (« Normo-Mastixreaktion » de KAFKA). Il est vrai que la zone de pH comprise entre $pH\ 8,6$ et $pH\ 7$, explorée auparavant par la réaction à la gomme-mastic, n'était guère intéressante à elle seule. Pourtant, si l'on tient à maintenir le pH constant, il nous semble plus logique de le fixer vers $pH\ 5$, c'est-à-dire entre les pH_i des globulines et de la sérine, comme l'ont fait BLOCH et ROSENFELD (2) pour une réaction colloïdale au bleu de nuit ; dans ces conditions se manifestent plus nettement les effets des variations relatives des albumines et des globulines.

Quoiqu'il en soit, les réactions d'Emanuel et de Lange s'exécutent autour de $\text{pH} = 7$, c'est-à-dire en un point, où l'or colloïdal et la gomme-mastic d'une part, et les albumines du L. C. R. d'autre part, possèdent une charge négative. Comme au surplus, d'après de multiples expériences (10), (11), (12), (44), (46), l'influence des albumines du L. C. R. n'est pas douteuse, on est obligé d'invoquer des adsorptions réciproques entre des colloïdes portant des charges électriques de même signe. Malgré ses contradictions apparentes, c'est la dernière hypothèse envisagée (9).

La comparaison des sensibilités des réactions colloïdales a fait l'objet d'un grand nombre de travaux (13), (14), (47). On s'accorde généralement à trouver à la réaction du benjoin colloïdal une sensibilité intermédiaire entre celle de la gomme-mastic, qui apparaît vraiment un peu faible, et celle de l'or colloïdal, qui semble au contraire excessive et susceptible de donner lieu plus facilement à des erreurs. Le plus souvent d'ailleurs, les courbes de floculation des trois réactions se ressemblent étonnamment, avec cependant pour la réaction du benjoin colloïdal des aspects plus nettement discontinus.

Il résulte de cette comparaison, qu'à côté de ses avantages pratiques certains, la réaction du benjoin colloïdal présente encore un intérêt théorique considérable. C'est à l'heure actuelle la seule réaction colloïdale, dont le mécanisme physico-chimique soit nettement compréhensible. C'est donc aussi la seule réaction colloïdale, dont les courbes de floculation soient accessibles à une explication raisonnée précise. C'est à

notre point de vue son plus grand titre de gloire, et nous pouvons seulement regretter, que par suite d'un amour-propre national mal compris, la réaction du benjoin colloïdal n'ait pas rencontré à l'étranger le succès si mérité, qu'elle a obtenu en France.

CONCLUSIONS

I. — La floculation du benjoin colloïdal est déterminée par les protéines du L. C. R. ; les sels du L. C. R. n'ont qu'une simple action de mordantage ; les autres constituants du L. C. R. n'interviennent pas dans la réaction.

II. — D'après nos mesures, les tubes de la réaction du benjoin colloïdal constituent une échelle continue de pH, depuis $\text{pH} = 7,90$ jusqu'à $\text{pH} = 3,90$; ce fait est particulier à la réaction du benjoin colloïdal.

III. — Nous avons démontré que les protéines du L. C. R. précipitent le benjoin par un triple mécanisme :

1° Au pH_i de la protéine, la protéine privée de charge électrique vient s'adsorber à la surface des particules de benjoin, dont elle masque ainsi la charge négative ; en même temps, la protéine se dénature, elle flocule et entraîne dans sa précipitation les particules de benjoin, auxquelles elle est attachée.

2° Lorsque deux ou plusieurs protéines coexistent en proportions convenables dans le L. C. R., il peut apparaître pour un pH compris entre les pH_i de ces albumines, une protéine virtuelle ou un complexe chimique vrai isolable, ayant son pH_i au pH donné, et entraînant alors la floculation du benjoin par le même mécanisme que précédemment.

3° Sur le côté acide du pHi, une ou plusieurs protéines sont capables de précipiter le benjoin en neutralisant la charge négative des particules de résine par les charges positives qu'elles supportent.

IV. — Nous avons pu interpréter toutes les courbes de floculation du benjoin en fonction du pH et des albumines présentes. Dans les conditions normales de pH, la précipitation dans la zone gauche est caractéristique de la présence de globulines anormales (atteinte du parenchyme nerveux), la floculation dans la zone droite d'une hyperalbuminose considérable (syndrome d'hyperperméabilité méningée), la floculation dans le tube 7 étant une précipitation au pHi de la sérumalbumine.

V. — La spécificité de la réaction du benjoin colloïdal est toute relative, et une courbe de la floculation doit toujours être interprétée d'après le syndrome humoral concomittant.

VI. — Nous avons démontré que certaines réactions atypiques sont dues uniquement à un déplacement de l'échelle normale de pH.

BIBLIOGRAPHIE

1. BLOCH (E.) et BIEBERFELD (H.). — Die Eiweisskörper des Liquor cerebrospinalis und die Goldsolreaktion nach Lange. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, t. 40, 1924, p. 350.
2. BLOCH (E.) et ROSENFELD (H.). — Eine Kolloidreaktion zum Nachweis entzündlicher Veränderungen im Liquor cerebrospinalis. *Deutsche med. Wochenschr.*, 5 mars 1926, p. 403.
3. BOUTARIC (A.). — Les colloïdes et l'état colloïdal. Félix Alcan, Paris, 1923.
4. DEMANCHE (R.). — Précis de technique du sérodiagnostic de la syphilis. G. Doin et C^e, Paris, 1928.
5. DUCLAUX. — Les colloïdes. Gauthier Villars et C^e, Paris, 1929.
6. DUHOT et CRAMPON. — Réaction de Wassermann et réaction du benjoin colloïdal. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 1421.
7. DUHOT et CRAMPON. — Etudes sur la réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens. *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 4 mars 1921, p. 307.
8. EPSTEIN. — Das Wesen der für Syphilis charakteristischen kolloïden Reaktionen des Blutserums und des Liquor cerebrospinalis. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1926, p. 649 et 695.
9. FISCHER et BUSCH. — Ueber die praktische Bedeutung der Kolloidreaktionen mit Berücksichtigung des Gesamtliquorbefundes. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 14 avril 1934, p. 333.

10. GABBE et WÜLLENWEBER. — Beitrag zur Theorie und Praxis der Mastixreaktion im Liquor cerebrospinalis. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, t. 39, 1924, p. 297.
11. GARTNER et KOSTYAL. — Zur Theorie der Kolloidreaktionen. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psychiatrie*, t. 128, 1930, p. 648.
12. GUILLAIN et LAROCHE. — Etude de la réaction du benjoin colloïdal et de la réaction de Bordet-Wassermann pratiquées sur des liquides céphalo-rachidiens xanthochromiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. 34, 1921, p. 966.
13. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE. — Réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 17 juillet 1920, p. 1077.
14. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE. — Etude comparative de la réaction du benjoin colloïdal et de la réaction de la gomme-mastic d'Emanuel. *C. R. Soc. Biol.*, 6 novembre 1920, p. 1380.
15. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE. — Technique simplifiée de la réaction du benjoin colloïdal pour le diagnostic de la syphilis du névraxe. *C. R. Soc. Biol.*, 4 juin 1921, p. 4.
16. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE. — La réaction du benjoin colloïdal et les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien. Masson et C^{ie}, Paris, 1922.
17. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE. — La réaction du benjoin colloïdal dans le cas de tumeurs cérébrales. *C. R. Soc. Biol.*, t. 93, 7 nov. 1925, p. 1151.
18. GUILLAIN, LAROCHE et LÉCHELLE. — Technique de la réaction du benjoin colloïdal. Masson et C^{ie}, Paris, 1926.
19. GUILLAIN, LAROCHE et MACHEBOEUF. — Etude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal. *C. R. Soc. Biol.*, t. 84, 30 avril 1921, p. 779.
20. GUILLAUMIN. — Sur la mesure et le taux de la réserve alcaline dans le liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, t. 88, 1923, p. 248.

21. ISAACS (R.). — The alkali reserve of the cerebrospinal fluid in various states of the central nervous system. *The am. journ. of the med. sciences*, 1923, p. 237.
22. KAFKA et SAMSON. — Die Eiweissrelation des Liquor cerebrospinalis. III. Eiweissrelation und Kolloïdreaktion. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psychiatrie*, t. 117, 1928, p. 128.
23. KAFKA et SAMSON. — Die Bedeutung der Eiweissrelation in der Liquordiagnostik. *Deutsche med. Wochenschr.*, 15 juillet 1929, p. 1122.
24. KISS (J.). — Zur Theorie der Kolloïdreaktionen des Liquor. *Königl. Ges. d. Ärzte in Budapest*, 8 nov. 1924; *Klin. Wochenschr.*, 1^{er} janvier 1925.
25. LÉCHELLE et MOUQUIN. — Sur certaines courbes particulières du benjoin colloïdal dans les méningites syphilitiques et leurs modifications sous l'influence du traitement. *Bull. Soc. franç. de dermato-syphiligraphie*, n° 6, 10 juin 1926, p. 426.
26. LOEB (J.). — Les protéines. Alcan, Paris, 1924.
27. MACHEBOEUF. — Recherche du signe électrique de la suspension colloïdale de benjoin. *C. R. Soc. Biol.*, t. 84, 30 avril 1921, p. 778.
28. MARIE (P.), BOUTTIER et IORGULESCO. — Etude bio-clinique sur la réaction du benjoin colloïdal dans 105 cas d'affections neurologiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. 87, 14 oct. 1922, p. 919.
29. MICHAELIS. — Ueber die Dissoziation der amphoteren Elektrolyten. *Biochem. Zeitschr.*, t. 33, 1911, p. 182.
30. MICHAELIS. — Der isoelektrische Punkt der elektroamphoterer Kolloide. *Festschrift W. Nernst*, Halle, 1912, p. 368.
31. MICHAELIS. — Zur Theorie des isoelektrischen Punktes. *Biochem. Zeitschr.*, t. 47, 1912, p. 250.
32. MICHAELIS. — Manuel de technique de physico-chimie et spécialement de chimie des colloïdes. Masson et C^{ie}, Paris, 1923.

33. MICHAELIS et DAVIDSON. — Der isoelektrische Punkt des genuinen und des denaturierten Serumalbumins. *Biochem. Zeitschr.*, t. 33, 1911, p. 456.
34. OSTWALD (Wo.). — Manipulations de chimie colloïdale. Gauthier Villars et C^{ie}, Paris, 1924.
35. PAPAYANNO (A.). — Etude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal. Le complexe benjoin-globuline. *C. R. Soc. Biol.*, t. 93, 1925, p. 590.
36. PAPAYANNO. — Etude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal. Le complexe albumine-benjoin. *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} mai 1926, p. 1135.
37. PAULI. — Die kolloïdchemischen Grundlagen für Eiweiss- und spezifische Flockungsreaktionen. *Wien. klin. Wochenschr.*, t. 43, 1930, p. 83.
38. PÉRÈS. — Valeur de la réaction du benjoin colloïdal dans la paralysie générale. *Toulouse médical*, 1^{er} mai 1928.
39. PÉRISSON, POLLET et BRÉANT. — Valeur des réactions de Weichbrodt et du benjoin colloïdal pour la distinction entre hyperalbuminose mécanique et inflammatoire du liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, 9 mai 1925.
40. PRESSER et WEINTRAUB. — Neue Beobachtungen über die Schutzwirkungen des Liquor bei der Mastixreaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, t. 33, 1921, p. 317.
41. RABEAU. — Valeur comparée de la réaction du benjoin colloïdal. *C. R. Soc. Biol.*, t. 85, 22 oct. 1921, p. 704.
42. RISER. — Le liquide céphalo-rachidien. Masson et C^{ie}, Paris, 1929.
43. RUBINSTEIN et STAPHANOVITSCH. — Les globulines du liquide céphalo-rachidien et leur rapport avec les autres réactions utilisées pour son exploration. *Bull. Soc. franç. de dermat.*, 13 nov. 1924, p. 443.
44. SAMSON. — Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Mastixreaktion. I. *Zeitschr. f. die ges. exp. Med.*, 1926, p. 95.

45. SAMSON. — Physikalisch-chemische Grundlagen der Mastixreaktion. II. Gegenseitige Beeinflussung von Serum-eiweisskörpern im alkalischen Bereich. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, t. 60, 1928, p. 1.
 46. SAMSON. — Physikalisch-chemische Grundlagen der Mastixreaktion. III. Das Verhalten der Liquoreiweisskörper bei der Mastixreaktion. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1928, p. 664.
 47. SORDELLI et REZZA. — Les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, 4 août 1921, p. 687.
 48. TARGOWLA. — Sur la réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. *Bull. Soc. clinique méd. mentale*, mars 1921, p. 103.
 49. TARGOWLA. — Note sur une réaction de floculation du liquide céphalo-rachidien avec l'élixir parégorique. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 29 juill. 1921, p. 1287.
 50. TARGOWLA. — Remarques sur le mode de précipitation dans la réaction du benjoin colloïdal. *C. R. Soc. Biol.*, t. 90, 10 mai 1924, p. 1232.
 51. VÉRAIN (M.) et CHAUMETTE (J.). — Le pH en biologie. Masson et C^{ie}, Paris, 1926.
 52. WRIGHT (H.-D.) et KERMAK (W.-O.). — The properties of colloïdal gum benzoin. *The bio-chemical journal*, t. 17, 1923, p. 635.
 53. WRIGHT et KERMAK. — The mechanism of precipitation of colloïdal gum benzoin by cerebrospinal fluid. *The bio-chemical journal*, t. 17, 1923, p. 658.
 54. ZSIGMONDY (R.). — Traité de chimie colloïdale. Dunod, Paris, 1926.
-

Vu :

Nancy, le 14 décembre 1934.

Le Président de Thèse,

RICHON.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 14 décembre 1934.

Le Doyen de la Faculté de Médecine.

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 15 décembre 1934.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique - Technique de la réaction</i>	13
CHAPITRE II. — <i>Etude physico-chimique du liquide céphalo-rachidien et des solutions utilisées</i>	17
CHAPITRE III. — <i>Etude expérimentale de la floculation du benjoin colloïdal</i>	37
CHAPITRE IV. — <i>La précipitation du benjoin colloïdal par le liquide céphalo-rachidien</i>	47
CHAPITRE V. — <i>De quelques facteurs particuliers de la floculation du benjoin par le liquide céphalo-rachidien</i>	57
CHAPITRE VI. — <i>De quelques particularités de la précipitation du benjoin colloïdal par le liquide céphalo-rachidien</i>	69

DEUXIÈME PARTIE

	Pages
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les courbes de précipitation du benjoin colloïdal par le liquide céphalo-rachidien normal</i>	77
CHAPITRE II. — <i>La réaction du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien des méningites à liquide clair</i>	81
CHAPITRE III. — <i>La réaction du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens des syphilitiques</i> ...	85
CHAPITRE IV. — <i>La réaction du benjoin colloïdal dans les maladies du système nerveux non syphilitiques</i> ..	91

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — <i>Spécificité de la réaction du benjoin colloïdal</i>	95
CHAPITRE II. — <i>La réaction du benjoin colloïdal et les autres réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien</i>	105
CONCLUSIONS	109
BIBLIOGRAPHIE	111
